

**Die progressive Sklerodermie
unter besonderer Berücksichtigung der
Beteiligung innerer Organe**

Annelies Cuno

1962

Aus der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. F. Herrmann)

DIE PROGRESSIVE SKLERODERMIE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER BETEILIGUNG INNERER ORGANE.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Annelies Cuno
aus Chemnitz

Frankfurt am Main 1961

Dekan : Prof. Dr. K. Herzberg

Referent : Privatdozent Dr. E. Landes

Korreferent : Prof. Dr. F. Hoff

Tag der mündlichen Prüfung : 2.2.1962



INHALTSVERZEICHNIS.

- A. Einleitung : Beschreibung des Krankheitsbildes. Zweck der Arbeit.
- B. Literaturübersicht :
- I. Literatur bis 1924 : Entwicklung der Kenntnis der progressiven Sklerodermie als Allgemeinerkrankung. Sechs Theorien :
 - 1. Die Sklerodermie als Folge einer Lymphstauung.
 - 2. Sklerodermie und Rheumatismus.
 - 3. Die Sklerodermie als Folge einer Erkrankung vasomotorischer Nerven.
 - 4. Die Sklerodermie als Infektionskrankheit.
 - 5. Die Sklerodermie als Folge einer Schilddrüsenerkrankung.
 - 6. Die Sklerodermie als Folge einer Endarteriitis.
 - II. Literatur nach 1924 :
 - 1. Neue Untersuchungen und Ansichten über die Sklerodermie.
 - 2. Befunde sklerodermischer Herz-, Lungen- und Nierenerkrankungen.
 - 3. Übersichtsarbeiten über Zusammenstellungen von progressiven Sklerodermiefällen.
- C. Eigene Untersuchungen.
- I. Material und Methoden.
 - II. Ergebnisse.
 - 1. Fälle aus der Literatur.
 - a. Klinische Untersuchungsbefunde von 200 Fällen aus der Literatur.
 - α Allgemeines
 - β Innere Organe : Magen-Darm, Lunge Herz, Niere.
 - γ Laboratoriumsbefunde.
 - b. 50 Autopsiebefunde aus der Literatur.

2. Fälle aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt-Main.

a. 18 Fälle mit progressiver Sklerodermie.

α Allgemeines

β Innere Organe: Magen-Darm, Lunge, Herz, Nieren.

γ Laboratoriumsbefunde.

b. 43 Fälle mit circumscripiter Sklerodermie.

α Klinische Befunde.

β Laboratoriumsbefunde.

c. Ausführlicher Bericht über Krankheitsbild und Verlauf sowie Autopsiebefunde von drei Fällen mit progressiver Sklerodermie aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt.

D. Diskussion

I. Darstellung des Krankheitsbildes der progressiven Sklerodermie an Hand der gesammelten Befunde.

II. Zusammenhang zwischen klinischen und autoptischen Befunden an den inneren Organen.

III. Vergleich der Befunde bei circumscripiter und progressiver Sklerodermie.

IV. Betrachtung über Pathologie und Ätiologie der progressiven Sklerodermie.

E. Zusammenfassung.

A. Einleitung.

"Vergebens war man bisher bemüht, eine einheitliche pathologische Grundlage für die Sklerodermie zu gewinnen; obwohl bereits ein halbes Hundert von Fällen derselben bekannt gemacht ist, blieb dieselbe bisher eine rätselhafte Krankheit."

Diesen Satz schrieb Arnold Heller im Jahre 1872. 88 Jahre sind seitdem vergangen, eine Zeit, die reich war an medizinischer Forschung und Entdeckungen. Die Sklerodermie aber ist heute noch eine "rätselhafte Krankheit". Ihre Ätiologie ist nicht bekannt. Eine "einheitliche pathologische Grundlage" für die Sklerodermie hat man in der Zwischenzeit gewonnen: Die Veränderung des Bindegewebes in allen Organen. Diese Kenntnis ist aus der Beschreibung zahlreicher klinischer und autoptischer Befunde entstanden, die seit 1872 veröffentlicht wurden.

Heller hatte dies in seiner Arbeit empfohlen: "Eine Vermehrung des kasuistischen Materiales, besonders aber genaue anatomische Untersuchungen erscheinen deshalb wohl kaum überflüssig."

Das Krankheitsbild einer Sklerodermie-Form, nämlich der progressiven Sklerodermie, an Hand einer Sammlung von Fällen schärfer zu umreißen, soll Zweck dieser Arbeit sein.

Die Sklerodermie hat zwei Formen: Die circumscripte und die progressive Sklerodermie. Es kommt nicht vor, daß eine Form in die andere übergeht (Lever). Die beiden Krankheitsbilder mit gleichem histopathologischen Substrat sind verschieden zu beurteilen: Entscheidend sind Verlauf und Prognose. Die progressive Sklerodermie beginnt entweder an den Akren, wenn es sich um den Typ der Akrosklerose (Sellei) handelt, oder, bei der Diffus-generalisierten Form, an irgendeiner Stelle des Körpers. Die anfängliche teigige Schwellung, das Stadium ödematosum, geht über in das Stadium indurativum, die Hautverdickung, bis es schließlich zum dritten Stadium, der Hautatrophie, kommt. Dabei pflegen sich die Hautveränderungen rasch diffus auszubreiten, bis ein erheblicher Teil der Körperdecke befallen ist. An diesen Stellen geht die Elastizität der Haut verloren. Die Gesichtsmuskulatur wird unbeweglich, das Mimenspiel eingeschränkt, der Gesichtsausdruck starr. Man nennt es Maskengesicht. Die Finger können schwer bewegt werden, die Haut darüber ist "zu eng" es entsteht ein Spannungsgefühl und schließlich eine Steifigkeit der Finger in

Beugestellung. Bei Befall der Thoraxhaut werden die Atemexkursionen eingeschränkt. Allein diese Hautsymptome der progressiven Sklerodermie zeigen, wie sehr die Krankheit das Allgemeinbefinden des Patienten beeinträchtigt. Auch alle anderen Symptome weisen sie in die Reihe der schweren Allgemeinerkrankungen. Der Erkrankte fühlt sich häufig matt, abgeschlagen, müde, appetitlos und verliert an Gewicht. Kopfschmerzen, Übelkeit und Fieber kommen vor. Zu diesem meist schlechten Allgemeinbefinden tritt oft eine Miterkrankung innerer Organe, die den Patienten zum Schwerkranken macht und zur baldigen Todesursache werden kann. Die Organe, deren Miterkrankung lebensbedrohlich wird, sind Herz, Lunge und Niere. Auf sie soll in dieser Arbeit besonderer Wert gelegt werden. Oesophagusveränderungen sind häufig; sie können jahrelang bestehen und den Kranken stark beeinträchtigen, selten aber sind sie Todesursache.

Der Krankheitsprozeß, die pathologische Bindegewebiszunahme, ist überall im Körper der gleiche.

Das histologische Bild der sklerodermischen Haut zeigt eine Verdickung des Corium als Folge einer Proliferation von zellarmem, faserreichen Bindegewebe, einen verstrichenen Papillarkörper, eine normale oder atrophische Epidermis. Die Gefäße sind vollzählig oder vermindert, manchmal zeigen sie eine Intimaverdickung oder perivaskuläre Rundzelleninfiltrate. Die Muskeln, sowohl der Herzmuskel als auch die periphere Muskulatur, zeigen Zunahme des interstitiellen Bindegewebes und Degeneration des Parenchyms. In der Lunge verdicken sich die Inter-alveolarepten. In der Niere sind die sklerodermischen Gefäßläsionen vorherrschend, aber auch das interstitielle Bindegewebe kann vermehrt sein. Ähnliche Vorgänge spielen sich in Leber, Milz, Pankreas, Schilddrüse und auch in peripheren Nerven ab.

B. Literaturübersicht.

I. Die Literatur bis 1924 : Entwicklung der Kenntnis der progr. Sklerodermie als Allgemeinerkrankung. Sechs Theorien.

Die Sklerodermie kannten schon die Ärzte des Altertums : Hippokrates (De epidemiis Lib. Vcap. 8) und Galen (De sanitate tuenda Lib. III cap. 10). 1634 beschrieb Zacutus Lutsanus als erster das ödematöse Stadium der Krank-

heit (Luithlen). 1837 nannte Alibert die Krankheit "elfenbeinernen Hautkrebs" (Dinkler).

Die progressive Sklerodermie als Allgemeinerkrankung ist seit etwa hundert Jahren bekannt.

1845 veröffentlicht Thirial 2 Fälle von Sklerodermie bei Erwachsenen; er hält sie für die bis dahin einzigen Fälle dieser Art und bezeichnet sie als "idiopathisches Leiden ohne alle Komplikation". Ein Vergleich dieser Erwachsenen-Sklerodermie mit dem ihm wohlbekannten "Sklerem der Neugeborenen" führt ihn zu folgendem Ergebnis: "Wir finden hier den krankhaften Zustand der äußeren Bedeckungen als alleiniges Krankheitsphänomen, als eigentliches Element der Krankheit, während er bei dem Sklerem der Neugeborenen in der Gruppe der übrigen Symptome nur das eigentlich Charakteristische ist." Bei dieser Unterscheidung übersieht Thirial zwei Symptome seiner 21-jährigen Patientin: "Cardialgische Zufälle" und "habituellen Husten", die 5 Monate vor Beginn der Hauterscheinungen aufgetreten waren. Er betrachtet sie als Zufallsbefunde. In späterer Zeit werden derartige Symptome immer mit der Grundkrankheit in Verbindung zu bringen versucht. Vielleicht ist dieser Fall in der Literatur der erste von progressiver Sklerodermie mit Beteiligung innerer Organe.

Den ersten Autopsiebefund gibt Auspitz im Jahre 1863 bekannt. Sein Patient, der klinisch Herzklopfen, Fieber und Milztumor aufwies, stirbt an Urämie. Bei der Sektion werden Linkshypertrophie des Herzens, degenerative Herzmuskelveränderungen, ein Ödem der Lungenunterlappen und Nierenentzündung gefunden. Mikroskopische Untersuchungen fehlen Auspitz noch. So bringt ihn nichts auf den Gedanken, daß ein Zusammenhang zwischen der Sklerodermie und den inneren Organbefunden bestehen könnte.

Ein Jahr später berichtet Paulicky in Hamburg ebenfalls über einen Fall von Sklerodermie mit Anfällen von Dyspnoe; trotzdem und trotz seiner Kenntnis ähnlicher Fälle schreibt er: "Herzaffektionen scheinen besonders häufig gleichzeitig mit der Sclerodermie vorhanden zu sein, wenigstens finden sich eine ganze Reihe von Fällen verzeichnet, wo die Kranken entweder über Palpitationen klagten, oder wo sich Herztrophie oder selbst eine Insuffizienz der Mitralis nachweisen ließ"; und weiter: "Man hat keinen Grund, die verschiedenartigen anderweitigen Störungen in Verbindung zu bringen mit der Sclerodermie, und dieselben sind aller Wahrscheinlichkeit nach sämtlich bloß als etwas rein zufälliges zu betrachten."

Im gleichen Jahr erscheint eine Arbeit von Rasmussen. Seine genaue Beschreibung des klinischen Bildes und Autopsiebefundes - der Patient verstarb an Pleuritis in einem Zustand von starker Dyspnoe und Cyanose - endet mit einer ausführlichen Diskussion der Beziehungen zwischen Sklerodermie und Elephantiasis.

Rasmussen bringt als erster mikroskopische Befunde. Er beschreibt die dicht fibröse, weiße homogene Substanz von Corium und Unterhautbindegewebe, die Wucherung des Muskelbindegewebes und die Fibrosierung der Brustdrüse sowie die bindegewebige Verdickung der Pleurablätter. Ein auffallender Befund sind kleine graue Knötchen auf den Pleuren, dem Zwerchfell und der Leber, die sich histologisch als Ansammlung von kleinen lymphoiden Zellen erweisen; Rasmussen hält sie für Abkömmlinge von Bindegewebszellen und die Knötchen für Metastasen des Sklerodermie-Prozesses. Als Erster sieht und beschreibt er die perivaskulären Rundzelleninfiltrate im Corium, deren Herkunftsort nach seiner Meinung die Adventitiazellen sind. Auch die erste Einteilung der Sklerodermie in verschiedene Stadien stammt von Rasmussen : Er unterscheidet das Stadium der Schwellung und Infiltration mit Bildung lymphoider Zellen um die Gefäße und ein Stadium der Sklerose. Die histologischen Untersuchungsergebnisse legen dem Verfasser den Gedanken an ein einheitliches Krankheitsgeschehen nahe : "In my case death was likewise undoubtedly caused by the sclerema, as was evidenced by the metastases met with in the internal organs ..."

Eine sehr gute Darstellung eines autopsischen Sklerodermiebefundes bringt Heller 1872. Außer den Hautveränderungen der Sklerodermie findet er multiple teils diffuse, teil miliare Neubildungen in Herz, Muskeln, serösen Häuten und Nieren; am Herzmuskel sieht er folgenden mikroskopischen Befund : Massenhafte Zellwucherungen, die das Endocard heben und sich in Zügen und Streifen in das Myocard hineinziehen. In allen untersuchten Organen findet er Wucherungen von derbem, straffem Bindegewebe. Heller nimmt zu diesem Befund keine Stellung. Ein Befund ist für ihn wichtig : Die Obliteration des Ductus thoracicus. Die Beobachtung verleitet ihn zu der Folgerung, daß das Lymphgefäßsystem der primäre Sitz der Erkrankung sei. Es ist dies die erste Theorie über die Pathogenese der Sklerodermie, sie als Folge einer Lymphstauung anzusehen. Sie wird auch von Rasmussen und später von Lassar (1884) und von Kaposi (1893) vertreten.

Westphal's Fall aus dem Jahre 1876 zeigt bei der Autopsie eine Umwandlung der Trabekulae des Herzens in fibröse Stränge, Lungenödem und interstitielle Nephritis. Westphal mißt diesen Befunden große Bedeutung zu. Er schreibt :

"Besonders bemerkenswert sind schließlich noch die Veränderungen der Herzmuskulatur, die wohl auch als Teilerscheinung des allgemeinen Prozesses zu deuten sind und wahrscheinlich Ursache des plötzlich erfolgenden Todes waren."

Diese eindeutige Aussage über den Herzmuskelbefall bei Sklerodermie, die auch heute gilt, wird damals nicht sofort von allen Autoren angenommen, und die Veröffentlichungen der nächsten 30 Jahre bringen viele widersprechende Aussagen.

1878 und 79 erscheinen zwei Arbeiten von Crocker. Er unterteilt die Sklerodermie in die diffuse und die circumscribed Form, aber er betont, daß bei den Formen das gleiche Krankheitsgeschehen mit den gleichen pathologisch-histologischen Veränderungen zu Grunde liege. Er bezeichnet die circumscribed Sklerodermie als lokalisierte Erkrankung, häufig im Ausbreitungsgebiet vasomotorischer Nervenfasern; die Gefäßveränderungen seien sekundärer Natur. Die diffuse Sklerodermie dagegen hat nach Crocker eine enge Beziehung zum Gelenkrheumatismus und zur Endo- und Pericarditis. Für die Ursache des Rheumatismus und der Pericarditis, die bei seiner Patientin vorhanden waren, sieht Crocker eine Bluteindickung an, die außerdem die Hautentzündung mit Lymphocyteninfiltration zur Folge habe. Damit schreibt Crocker als Erster, obwohl er die pathologisch-histologische Einheitlichkeit beider Formen betont, ihnen verschiedene Ursachen zu: Der circumscribed Form die Affektion vasomotorischer Nerven und der diffusen Form die Blutveränderung. Wenn sich die Einzelheiten seiner Theorien auch nicht halten konnten, so hat er doch schon eine Tatsache klar gesehen: Daß die circumscribed Sklerodermie eine umschriebene Hauterkrankung ist, die diffuse aber als Allgemeinerkrankung zu gelten hat. Diese Anschauungsweise wird für die folgenden Jahrzehnte bis heute bestimmend. Crocker's Behauptungen über die Pathogenese der beiden Sklerodermieformen leitet eine Diskussion der verschiedenartigsten Theorien in der Literatur ein: Theorien über Ätiologie, Pathogenese und Wesen der Sklerodermie.

Auf die Beziehung zwischen Sklerodermie und Rheumatismus hatte vor Crocker schon Rasmussen hingewiesen. Er hatte den Gelenkrheumatismus als "prädisponierende Ursache" bezeichnet.

1885 weist Crocker in seinen "clinical lectures" on scleroderma" erneut auf die enge Beziehung zum Rheumatismus und zu Herzaffektionen hin: "This association of acute rheumatism and heart disease with scleroderma is not an infrequent occurrence." Eine gemeinsame Ursache beider Erkrankungen hält Crocker für wahrscheinlich.

1888 erscheint eine Arbeit von Meyer mit dem Thema : "Sclerodermie et Rhumatisme". Er bezieht sich darin auf Crocker's Arbeiten. Das "essentielle rheumatische Ödem" der Haut hält Meyer für den Beginn beider Erkrankungen. Er nennt diese Erscheinung "Unter hautrheumatismus", der, wenn er die Gelenkumgebung überschreite und sich diffus ausbreite, den Übergang zur Sklerodermie darstelle.

Auch Ebstein 1903 und Heynacher im gleichen Jahr erwähnen die enge Beziehung der Sklerodermie zum Gelenkrheumatismus.

1909 vertritt Goldschmidt die Theorie, daß der Gelenkrheumatismus wie die Sklerodermie toxischer Natur seien und daß toxische Vorgänge sich immer wieder in anderen Organen abspielen könnten. Damit erklärt sich für ihn auch das vielgestaltige Krankheitsbild der Sklerodermie.

Die Ansicht, die Sklerodermie als Folge einer Erkrankung vasomotorischer Nerven anzusehen, hatte vor Crocker Hallopeau schon 1873 geäußert. Im Vergleich mit der Hemiatrophia facialis hatte er die Sklerodermie als "trophonevrose disseminée" bezeichnet. Der gleichen Ansicht war Fieber 1870, als er eine galvanische Behandlung der "Trophoneurose" vorschlug.

Diese Theorie findet in der Folgezeit viel Anklang.

1878 behauptet Mader, daß bei der Sklerodermie alle Gewebe unter einer Ernährungsstörung litten, die durch eine Affektion des trophischen Nervensystems in den medullären Zentren ausgelöst werde. Harley führt 1879 die Atrophie der Blutgefäße ebenfalls auf eine Affektion der vasomotorischen Nerven zurück. Mendel 1890 hält es sogar für möglich, daß der Herzmuskelerkrankung eine Erkrankung der vasomotorischen Nerven zu Grunde liege. Eulenburg 1894 greift wieder den festen Begriff "Trophoneurose" auf. 1895 erscheint die erste Monographie von Lewin und Heller über die Sklerodermie. Sie faßt 508 Fälle zusammen und wertet sie aus. Alle Untersuchungen führen die Verfasser ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Sklerodermie eine "Angio-tropho-neurose" sei. Auch Notthafft hält in seiner Arbeit aus dem Jahre 1898 ein Zusammenhang mit dem Nervensystem nicht für unwahrscheinlich. Dupré und Kahn 1909 betonen die Wichtigkeit vasomotorischer und trophischer Nervenerkrankungen in Beziehung zu den verschiedenen Hormonlagen im Ovarialcyclus. Curshmann 1921 sieht das Grundübel der Krankheit in einer Störung des "nutritiven Zentrums", des Sympathicus und Parasympathicus. Aus dieser Störung könne sowohl die Sklerodermie als auch eine pluriglanduläre Insuffizienz entstehen. 1924 erscheint die gleiche Anschauung im Handbuch für innere Medizin von Kraus-Brugsch. Cassirer und Hirschfeld schreiben, daß der Sklerodermie eine Erkrankung des autonomen Nervensystemes zu Grunde liege.

Als diese Theorie 1924 im Handbuch erschien, waren außer ihr andere Theorien entstanden und wieder verworfen worden, nämlich die Theorien der Infektion, der Schilddrüsenerkrankung und der Gefäßläsion als Ursache der Sklerodermie.

Die Meinung, daß die Sklerodermie eine Infektion und damit ansteckend sei, wird 1889 zum ersten Mal von Hoppe-Seyler ausgesprochen. Der Anlaß zu dieser Anschauung ist die Beobachtung, daß in einem kleinen Dorfe, in Zarpfen bei Reinfeld in Ostholstein zwei Mädchen, die häufig zusammen waren, an Sklerodermie erkrankten. Hoppe-Seyler untersucht wiederholt excidierte Gewebstücke, auf Mikroorganismen mit negativem Ergebnis. Trotzdem empfiehlt er weiterhin bakteriologische Untersuchungen. Sein Verdacht erfährt in der Folgezeit keine Stütze. Schon Dinkler im Jahre 1891 lehnt die Theorie der Infektion ab. 1903 erscheint sie noch einmal bei Ebstein, allerdings ohne Begründung: "Ich habe verhältnismäßig viele Fälle von Sklerodermie beobachtet und möchte sie alle als auf einer infektiösen Basis entstanden ansehen". Die übrigen Autoren, die sich mit der Sklerodermie befassen, teilen diese Anschauungsweise nicht.

Auf eine Erkrankung der Schilddrüse als Ursache der Sklerodermie macht Hektoen im Jahre 1897 zum ersten Mal aufmerksam. Er findet bei der Sektion eines Sklerodermiefalles eine 14g schwere, kleine und fibröse Schilddrüse, die eine deutliche Sklerose des Stromas und Stellen hyaliner Degeneration zeigt, außerdem einen verminderten Jodgehalt und eine Intimaverdickung der Schilddrüsenarterien. Auch der Hypophysenvorderlappen ist stellenweise fibrosiert. Hektoen schreibt: "Die Veränderungen in den inneren Organen sind von unbedeutender und sekundärer Natur, ausgenommen, daß in der Schilddrüse und Hypophyse die Alterationen so auffallend und derartig sind, daß sie besondere Betrachtung verdienen". Hektoen glaubt, daß eine Erkrankung der Schilddrüse zur Bindegewebsvermehrung führen könne.

Schon ein Jahr später lehnt Notthafft diese Theorie ab. Sie wird in den folgenden Jahren häufig diskutiert, bis sie 1924 endgültig dem Begriff der pluriglandulären Insuffizienz bei Sklerodermie weicht.

Die Theorie, die das Gefäßleiden, die Endarteriitis, zur Grundlage der Sklerodermie macht, hat den Vorteil, sich auf sehr eingehende und genaue pathologisch-anatomische Untersuchungen zu stützen. Der erste Vertreter dieser Theorie ist Goldschmidt 1887; er veröffentlicht einen ausführlichen Aufsatz über seine autoptischen histologischen Befunde. Die kleinen Arterien sowohl der Haut als auch der Lungen und Nieren sind endarteriitisch verändert; sie zeigen deutliche Intimaverdickungen und sind von lymphoiden Zellen umgeben.

Demgegenüber steht der völlig normale Befund der größeren Arterien.

Auch Meyer 1887 und Mery 1889 finden hochgradige Arterienveränderungen gleicher Art. Alle drei Autoren sind der Ansicht, daß diese Arterienerkrankung das primäre Krankheitsgeschehen sei. Folgerichtig erklärt Goldschmidt das plötzliche Herzversagen seiner Patientin : Das Herz sei dem erhöhten Widerstand im kleinen Kreislauf durch die Endarteriitis der kleinen Lungenarterien nicht mehr gewachsen gewesen.

1890 und 1891 erscheinen zwei Arbeiten von Dinkler, der ebenfalls der Peri-, Mes- und Endarteriitis fibrosa die Hauptrolle bei der Sklerodermie zuschreibt. Auch Wolters 1895 stellt die Gefäßveränderungen in den Vordergrund. Notthafft 1898 führt die Gefäßläsionen und die Sklerodermie auf eine gleiche Ursache zurück, lehnt es aber ab, die Gefäßveränderungen für die Ursache der Sklerodermie anzusehen.

Die "Gefäßtheorie" wird in der Literatur diskutiert bis zum Jahre 1909. In diesem Jahr erscheint eine weitere Arbeit von Goldschmidt, in der er seine eigene Ansicht widerruft : Er hat einen Sklerodermiefall obduziert, bei dem alle Organe frei von Gefäßveränderungen sind. Er hält nun, wie schon auf Seite 10 erwähnt wurde, eine toxische Genese für wahrscheinlich, eine Erklärung, bei der Endarteriitis in dem einen und normale Gefäße in dem anderen Fall keine unbedingt widersprechenden Befunde sind.

Während der Zeit der Diskussion aller dieser Theorien werden zahlreiche Fälle veröffentlicht, bei denen innere Organe an dem Krankheitsprozeß beteiligt sind : Ball, Crocker, Mader, Harley, Hoppe-Seyler, Mendel, Wolters, Fuchs und Curshmann berichten klinische Befunde ihrer Fälle mit Befall von Magen-Darmtrakt, Herz und Lunge, Auch zahlreiche autoptische Befunde werden bekanntgegeben von Chiari, der eine "Fettdegeneration des Herzmuskels" feststellt, von Meyer, Dinkler, Wadstein, Hektoen und Notthafft. Schulz beschreibt eine Schwellung der Herzmuskelfasern mit deutlicher Vacuolenbildung, Wadstein eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes am Herzmuskel. Auch Hektoen beobachtet eine Myocardfibrose und Notthafft eine Zunahme des interalveolären Bindegewebes in der Lunge.

Die Ansicht, daß die diffuse Sklerodermie eine Allgemeinerkrankung sei, gewinnt immer mehr an Boden. 1895 schreibt Wolters : "Genaue Sektionen und mikroskopische Untersuchungen vermochten sogar die gleichen Prozesse, die sich in der Haut vorfanden, auch im Muskel, im Herzen, im Uterus, in Lunge und Niere aufzudecken, wodurch der Sklerodermie als einer Erkrankung der Haut der Boden entzogen und sie als eine Allgemeinerkrankung er-

wiesen wurde, die mit Gefäßveränderungen beginnt und zur Sklerose des Bindegewebes nach vorheriger Hypertrophie führt. Ihr hervorstechendes zuerst und fast allein diagnostizierbares Symptom ist und bleibt die Affektion der Haut, der die Sklerodermie ihre Stellung als Hauterkrankung auch für die Zukunft wird zu danken haben".

Diese Anschauungsweise finden wir im Handbuch für innere Medizin von Kraus-Brugsch im Jahr 1924 wieder. Cassirer und Hirschfeld schreiben darin : "Die Sklerodermie erstreckt sich aber nicht nur auf die Haut und die Muskeln, sondern auch auf andere Gewebe und Organe, man kann wohl sagen, auf alle anderen Organe des Körpers. Die Erkenntnis von der Generalisierung des sklerotischen Prozesses ist im Ganzen neuen Datums, wenn auch hiergehörige einzelne Beobachtungen schon bei älteren Autoren sich finden." Die Sklerosierung innerer Organe ist jetzt allgemein anerkannt, ja sogar die Tatsache, daß die diffuse Sklerodermie allein zur Todesursache werden kann.

Cassirer und Hirschfeld geben eine klare Übersicht über die verschiedenen Sklerodermieformen :

<u>Sclerodermia diffusa</u>	↔	<u>Sclerodermia circumscripta</u>
I Sklerodaktylie		I en plaques
II "generalisata" bei Befall des ganzen Körpers		II en bandes IIa : Hemiatrophia faciei progressiva

Im gleichen Jahr erscheint eine ausgezeichnete Arbeit aus Japan von Matsui. Eine ausführliche Literaturübersicht und genaue klinische und pathologisch-anatomische sowie histologische Befunde von sechs Fällen ergeben ein deutliches Bild der diffusen Sklerodermie. Auch Matsui betont, daß die diffuse Sklerodermie als Allgemeinerkrankung anzusehen ist. Für die beiden wesentlichen Krankheitsprozesse hält er die bindegewebige Wucherung und die eigentümliche Veränderung der kleinen Arterien, bei der er die Madiaverdickung als primär und die Intimasklerose als sekundär bezeichnet. Zwischen diesen beiden Prozessen gebe es keine kausale Beziehung. Als Ursache dieser Erscheinungen nimmt Matsui eine Störung im Zusammenspiel innersekretorischer Drüsen an. Mit diesen beiden Arbeiten im Jahr 1924 finden die widersprüchlichen Ansichten und Diskussionen einen gewissen Abschluß.

II. Die Literatur nach 1924 :

1. Neue Untersuchungen und Ansichten über die Sklerodermie.
2. Befunde sklerodermischer Herz-, Lungen- und Nierenerkrankungen.
3. Übersichtsarbeiten über Zusammenstellungen von progressiven Sklerodermiefällen.

Für die nächsten Jahrzehnte wird in der Literatur der Sklerodermie die Anwendung neuer Untersuchungsmethoden bestimmend : Laboratoriums- und Röntgenuntersuchungen erweitern die klinische Diagnostik. 1925 und 1927 veröffentlicht Buschke einen bis dahin unbekannten Befund : Achylia gastrica bei einem und das Fehlen freier Salzsäure bei fünf Patienten mit diffuser Sklerodermie.

Gordon 1929 stützt den Verdacht auf Pericarditis bei seiner Patientin mit einer Thorax-Röntgenaufnahme, die ein nach allen Seiten vergrößertes Herz zeigt.

Ein Jahr später wird von Nomland zum ersten Mal eine Ösophagusdilatation im Röntgenbild nachgewiesen. Zu dem röntgenologischen Nachweis von Ösophagusveränderungen bei progressiver Sklerodermie tritt später die endoscopische Diagnostik, die von Gebauer und Halter 1948 und von Diestel und Matner 1960 angegeben wird. Die erste biochemische Untersuchung sklerodermischer Haut führt Cordier 1937 aus. Er findet, daß sklerodermisches Gewebe den ihm dargebotenen Sauerstoff nicht ausnutzt. Trotzdem ist das venöse Blut sklerodermischer Gewebzonen Träger eines Übermaßes von Kohlendioxyd. Ohne diesen Befund erklären zu können, führt Cordier dem Gewebe zur Erleichterung der Oxydation "Sauerstoffträger", nämlich Ascorbinsäure, zu und erzielt damit eine Besserung des Zustandes.

Eine Arbeit von Masugi und Yä Shu aus dem Jahre 1938 bringt die Veröffentlichung eines klinischen und autoptischen Sklerodermiebefundes. Im Vordergrund stehen Intimaverdickungen kleiner Gefäße in Haut, Muskeln, Nieren, Leber, Lungen, Herz, Magen, Duodenum, Harnblase und Ovarien, dagegen keine Gefäßläsionen in den innersekretorischen Drüsen. Die Verfasser rechnen die diffuse Sklerodermie der Thrombangitis obliterans, der Periarteriitis nodosa und dem Rheumatismus zu, Krankheiten, die der "Ausdruck einer besonderen Reaktionslage gegen irgendwelche Schädlichkeit" seien und zu den "Pathergien" nach Röbke gehörten. Sie seien der Allergie verwandt, nach Röbke "alle diejenigen pathologischen Erscheinungen, wo durchgemachte Reizungen eine veränderte Reaktionslage allgemeiner Einstellung, nämlich z. B. erhöhte oder verminderte Reaktionsfähigkeit auf ähnliche oder ganz andere Reizungen hinterlassen".

Dieser neuen Betrachtungsweise des japanischen Wissenschaftlers steht eine andere Anschauung gegenüber, die man als Weiterführung der um das Jahr 1924 allgemein geltenden Ansicht bezeichnen könnte und die wieder eine größere Zahl von Anhängern findet. Hoff kommt 1941 an Hand von drei Fällen zu der Anschauung, daß die Entstehung der Sklerodermie auf "Störungen der vegetativen Regulation beruhe, die eine Stoffwechselstörung im Hautorgan nach sich ziehe". Drei Krankheitsfälle stützen diese Theorie: In einem Fall führte der Gebrauch von Ergotamin in dem Medikament Bellergal über zwei Jahre zu peripheren Durchblutungsstörungen und zu diffuser Sklerodermie. Mit dem Absetzen des Präparates trat eine Besserung der Sklerodermie ein. Beim zweiten Fall bestanden diffuse Sklerodermie und Diabetes insipidus. Eine supraselläre Cyste wurde als Ursache erkannt und entfernt. Damit waren beide Erkrankungen geheilt. Im dritten Fall war außer der diffusen Sklerodermie eine pluriglanduläre Insuffizienz vorhanden. Beide Erscheinungen wurden durch Gaben von Nebennierenrindenhormon, Hypophysenvorderlappenhormon und Vitamin C erheblich gebessert.

1943 erscheint eine zweite Arbeit von Hoff mit dem Titel "Haut und vegetative Steuerung". Darin macht Hoff auf drei wichtige Einflüsse bei der diffusen Sklerodermie aufmerksam, von 1. zentralnervösen Einrichtungen, 2. peripheren Nerveneinflüssen und 3. innersekretorischen Faktoren. Besonders wichtig sei das Hypophysen-Zwischenhirnsystem. Die segmental auftretende Sklerodermie zeige ihre Abhängigkeit von neurologischen Störungen des Rückenmarkes und vom peripheren Nervensystem. Eine nervöse Störung habe die Entstehung der Sklerodermie und Durchblutungsstörungen der feinen Hautgefäße zur Folge. Stoffwechselveränderungen in der Haut äußerten sich in anfänglichem Ödem, den Erscheinungen einer serösen Entzündung und anschließender Bindegewebswucherung.

Rübe 1952 beobachtet Sklerosierungen an Haut, Hypophyse, Nebennieren, Leber und Lymphknoten. Er vermutet, daß die Veränderungen an Hypophyse und Nebennieren und der klinisch diagnostizierte Basedow eine ätiologische Bedeutung hatten.

Zettel 1954 macht eine Störung im Hypophysen-Zwischenhirnsystem für die Sklerodermie verantwortlich. Oft sei eine Sellaverkleinerung vorhanden. Eine primäre Schädigung verändere das vegetative Nervensystem; das habe eine Störung der Gefäßinnervation zur Folge, und aus diesem Durchblutungsschaden entstände die Sklerodermie. Hinzukommen müsse eine "mesenchymale Disposition" nach Hoff. Die Auslösung könne toxisch, allergisch, infektiös, hormonell (Menopause) oder traumatisch sein.

Im gleichen Jahr schreibt Nägele, er nehme an, "daß der Erkrankung eine zentrale Störung der vegetativen Regulationen zu Grunde liege, die über nervöse und innersekretorische Fehlleistungen unter Einschaltung von peripheren Durchblutungsstörungen schließlich zu Stoffwechseleränderungen im Bindegewebe mit Ödembildung und Zellinfiltration führt."

Die Bedeutung endokriner Störungen betonen Bechelli 1956 - er berichtet über einen Sklerodermiefall mit Nebenniereninsuffizienz - und Bogaert und Dochez. John gibt eine Erkrankung des peripheren vegetativen Nervensystems an.

1942 erscheint eine Arbeit von Klemperer über "diffuse Kollagenkrankheiten". Eine ähnliche Systemerkrankung wie die Febris rheumatica nach Klinge seien der Erythematodes und die diffuse Sklerodermie. Das kollagene Bindegewebe sei bei beiden Krankheiten in verschiedener Ausprägung befallen. Der Erythematodes sei eine fibrinoide Degeneration des Bindegewebes; bei der Sklerodermie trete zu diesem Prozeß noch die Verdichtung des Bindegewebes hinzu. Es seien zwei verschiedene Phasen einer Störung im kolloidalen Kollagensystem.

1955 faßt Klemperer unter dem Begriff der Kollagenkrankheiten mehrere Krankheiten zusammen, in deren Vordergrund Veränderungen der Interzellulärsubstanz stehen : Periarteritis nodosa, Thrombangitis obliterans, Dermatomyositis, Endocarditis lenta, maligne Nephrosklerose, Erythematodes und generalisierte Sklerodermie. Klemperer betont, daß damit nichts über die Ätiologie ausgesagt sei.

Schon zwei Jahre früher, 1953, hatte Gans in seiner ausführlichen Arbeit "Über die Pathologie des Bindegewebes mit besonderer Berücksichtigung der Haut" den Begriff der Kollagenosen, der "entité morbide", in Frage gestellt. Seine Untersuchungen der kollagenen Fibrillen mit Hilfe von Röntgendiagramm und Doppelbrechung ergaben, daß die kollagenen Fibrillen, wie die Kristalle, eine raumgitterartige Struktur haben. Gans zog aus diesem Befund folgenden Schluß : "Wenn man vorstehenden Vergleich annehmen darf, dann kann man kollagene Fibrillen nicht als lebende Masse betrachten." Auch das Bindegewebe bei Bindegewebserkrankungen hat Gans eingehend untersucht. Er schreibt darüber : "Es findet sich keine pathologische Veränderung in den kollagenen Fasern weder bei der progressiven Sklerodermie, noch beim akuten L. Erythematodes soweit elektronenmikroskopische Untersuchungen gezeigt haben." "Es finden sich keine Zeichen einer ausgesprochenen Quellung, nichts, was hinweisen könnte auf eine "Dekollagenisation". Die Ansicht, daß Kollagen keine

"lebende" Substanz sei, gewinnt damit eine Stütze. Wenn jedoch die Kollagenfaser keine lebende Substanz ist, darf man dann die Frage aufwerfen : Kann die Kollagenfaser denn überhaupt "erkranken" ? " (Gans)

1955 greift Ingeborg Falck den Begriff "Kollagenkrankheiten" wieder auf. Die Sklerodermie trete im Anschluß an eine Stress-Situation auf. Sie beginne unter einem infekt-allergischen Geschehen mit Iso- und Autoantikörperbildung; dabei entstehe ein Ödem und fibrinoide Verquellung des Bindegewebes mit anschließender Fibrosebildung. Es trete dann eine langsame Erschöpfung der Immunisierungsvorgänge ein, der Überschuß an Antigenen im Blut führe zu einer Gamma-Globulin-Erhöhung, zu hyperergischen Vorgängen und damit zu diffuser Narbenbildung im Bindegewebe. Gewöhnlich bestehe eine Nebenniereninsuffizienz, so daß die Antikörperbildung nicht geregelt werde.

Über die Beziehung zwischen Dermatomyositis und Sklerodermie und die Beziehung beider Erkrankungen zum Carcinom schreibt 1950 Schuermann zwei Arbeiten. Er lehnt eine nosologische Verwandtschaft zwischen Sklerodermie und Dermatomyositis ab, da eine solche mit differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zwischen beiden Erkrankungen nicht zu begründen sei. Während zwischen Dermatomyositis und Krebs eine Syntropie bestehe, gelte für Sklerodermie und Krebs eine Dystropie. Dermatomyositiskranke erkrankten etwa fünfmal so häufig an Krebs wie die Durchschnittsbevölkerung, Sklerodermiekranken seltener als die Durchschnittsbevölkerung.

1951 erscheint eine Arbeit von Pinker und Braun mit der Angabe, daß bei einer 1 1/2 Jahre lang bestehenden circumscribten Sklerodermie der Bauchhaut Sklerosierungen im Bereich des Magen-Darmkanals auftraten, die schließlich zum Tode führten. Dem gegenüber steht eine Veröffentlichung von Christianson aus dem Jahre 1956. Er beobachtete 235 Fälle von lokalisierter Sklerodermie, ohne sklerodermische Veränderungen an inneren Organen zu beobachten.

1957 findet Arnold bei einem Sklerodermiefall L.E.-Zellen. An weiteren Befunden gibt er eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, eine Globulinvermehrung, eine Erhöhung der Gammaglobulinfraktion und eine erniedrigte 17-Keto-Steroid-Ausscheidung an.

Macher gibt 1957 Ergebnisse von Feinstrukturuntersuchungen an sklerodermischer Haut bekannt. Er wendet die polarisationsoptische Analyse und das Röntgeninterferenzverfahren an : Die normale kollagene Faser sei "micellar" aufgebaut, d. h. sie bestehe aus einem kristallinen und einem amorphen Be-

Bestandteil. Der kristalline Anteil seien die Hauptvalenzketten oder Polypeptidketten. 4 - 6 solcher Einheiten seien zu einer selbständigen Einheit, der sogenannten Micelle, zusammengefaßt. Dazwischen liege der amorphe Bestandteil, die sogenannte Intermicellarsubstanz, die ebenfalls eine gewisse Ordnung habe, also nicht mit Recht "amorph" genannt werde. Die Intermicellarsubstanz sei das gleiche wie die mesenchymale Grundsubstanz. Macher's Untersuchungen ergeben, daß die Störung bei der Sklerodermie in der Grundsubstanz liege. Dabei gebe es zwei Möglichkeiten: Die quantitative Störung, d. h. eine Verschiebung der Relation: Kristalline/amorphe Masse, oder die qualitative Störung: Eine gestörte Ordnung identischer Teilchen in der Intermicellarsubstanz. Eine Störung des amorphen Bestandteiles bedeute eine Störung der ganzen kollagenen Faser, denn man erfasse nicht nur eine zwischen den Fasern gelegene, interfibrilläre, "freie" Grundsubstanz, sondern auch die zwischen den Kettenmolekülen gelegene, intermicellare, aber intrafibrilläre, gebundene Grundsubstanz.

Die interfibrilläre Grundsubstanz, so schreibt Braun-Falko im gleichen Jahr, werde bei der Sklerodermie zunächst in einer produktiven Phase vermehrt und zwar unter Freiwerden von sauren Mucopolysacchariden von niedrigem Polymerisationsgrad. Im weiteren Verlauf schwinde diese Substanz wieder und es komme zu der bekannten Sklerosierung und Neubildung von Kollagenfasern. 1958 wird die Gammaglobulinämie Gegenstand des Interesses. Sie war schon von Kintzen 1952, von Zettel 1954 und von Falck 1955 angegeben worden.

Bei einer immunhistochemischen Untersuchung entdecken Bardawil und Mitarbeiter, daß die im Serum von Patienten mit L. Erythematodes disseminatus, progressiver Sklerodermie und Dermatomyositis enthaltenen Gammaglobuline eine reaktive Affinität zu intranucleärem Material - wahrscheinlich Desoxyribonucleoproteid in autologen, homologen und heterologen Geweben besitzen. Bardawil glaubt, damit die Vermutung bestätigt zu sehen, daß diese drei Erkrankungen durch Sensibilisation gegenüber körpereigenem Nucleoproteid hervorgerufen werden.

Oblatt und Mitarbeiter finden bei drei Patienten mit Sjögrensyndrom und progressiver Sklerodermie eine starke Vermehrung von Gammaglobulinen und schließen daraus eine Hypophysenvorderlappenunterfunktion. Bei einer größeren Gruppe von Patienten mit progressiver Sklerodermie finden sie normale Serumeiweißbilder. Eine ausführliche Arbeit über Serumeiweißuntersuchungen bei Sklerodermie veröffentlicht Stava ebenfalls 1958. Er berichtet über die Ergebnisse von 148 elektrophoretischen Analysen der Serumproteine

bei 46 Patienten mit diffuser und 24 Patienten mit circumscripiter Sklerodermie. Stava findet eine der Progredienz des Leidens parallel gehende Vermehrung der Gammaglobuline auf Kosten der Albumine.

Zahlreiche Arbeiten über pathologische Befunde an inneren Organen bei progressiver Sklerodermie werden in den Jahren 1941-60 veröffentlicht, Duffy 1952, Kintzen 1952, Fischer 1957, Luscone 1957, Webster 1958 beschreiben Fälle mit multiplen Organläsionen. Häufiger steht der Befall eines Organes im Vordergrund.

Moore 1952 berichtet über autopsische Nierenbefunde von drei Patienten. Die Veränderungen sind in allen drei Fällen die gleichen: Mucoide intimale Verdickung und fibrinoide Nekrose der kleinen Arterien. Aus diesem ischämischen Zustand der Nierenrinde entsteht eine Niereninsuffizienz und Urämie.

Gleiche Nierenbefunde beschreiben Glaser und Smith 1953 und Nägele 1959.

1941 sieht Murphy als Erster den charakteristischen röntgenologischen Lungenbefund bei progressiver Sklerodermie: Über beiden Lungenfeldern, nach basal zunehmend, eine feine netzförmige Verschattung vom Herzrand zur Peripherie ziehend. Die Bronchographie ergibt einen normalen Bronchialbaum. Feldmann 1941 hat den gleichen Befund.

Die nächste Arbeit über sklerodermischen Lungenbefall veröffentlicht Dostrowsky 1947. Bei einer Obduktion findet er cystische Lungenunterlappen. Die Cysten haben einen Durchmesser von 1,5-3,5 cm und sind durch schwache Septen voneinander getrennt. Es ist dies die cystische Form der Lungensklerose nach Getzowa. Für die nicht cystische Form der Lungenfibrose prägte Getzowa die Bezeichnung "kompakte" Lungensklerose.

Die autopsisch gefundene Vergrößerung des Herzens erklärt Dostrowsky mit dem erhöhten Widerstand der fibrosierten Lunge.

Fox veröffentlicht im gleichen Jahr einen Sklerodermie-Fall mit Lungenfibrose. Er hält sie für die Ursache der zunehmenden Dyspnoe: Die Fibrose beziehe sich mehr auf die Alveolen als auf die Bronchioli, so daß kein Ausgleich zwischen Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffbedarf entstehen könne.

Auch Lloyd und Mitarbeiter 1948 halten die Lungenfibrose für die Ursache einer Arbeitsdyspnoe und beobachten bei vier Patienten diese als einziges Symptom.

Eine interessante Arbeit erscheint 1949 von Baldwin. Er untersucht 39 Fälle von Lungenfibrose verschiedener Genese. Grundkrankheiten sind z. B. Silikose, Bronchiektasen, Boeck's Sarcoid, Sklerodermie, Influenza-ähnliche Infektionen. Baldwin teilt die Lungenfibrosen in zwei Gruppen : I. mit arterieller Sauerstoffsättigung über 92 %, II. mit arterieller Sauerstoffsättigung unter 92 %.

Die Sklerodermie gehört der zweiten Gruppe an. Die Hauptbeschwerden dieser Patienten sind Dyspnoe, Schwäche und Ermüdbarkeit, Cyanose, gelegentlich Rasselgeräusche über den Lungenfeldern, betonter 2. Pulmonalton. Für die Sklerodermie beschreibt Baldwin das typische Röntgenbild mit den fleckförmigen Verschattungen über beiden Unterfeldern. Die Untersuchung eines Sklerodermie-Patienten ergab folgende Befunde : Eine Herabsetzung der Vitalcapazität und der Residualluft, ein Zeichen für bedeutende Reduktion des gesamten Lungenvolumens; es fand sich ein leichter Anstieg des Quotienten aus Residualluft und Totalcapazität ($\text{Totalcapazität} = \text{Vitalcapazität} + \text{Residualluft}$), eine relativ normale Atmungscapazität (gemessen in l/Min.), eine Hyperventilation (Anstieg des Sauerstoffverbrauches, gemessen in ccm/Min.) und eine erniedrigte Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes. Eine Messung mit dem Herzkatheder ergab eine pulmonäre Hypertension. Aus diesen Werten zieht Baldwin folgenden Schluß :

Die Sklerodermiekranken leiden unter einer "alveolären Atmungsinsuffizienz" mit nur geringer Behinderung der Ventilationsfunktion und kompensieren dies durch Hyperventilation. Bei der Obduction waren die Alveolarwände, besonders in den Unterlappen, verdickt, die Hilusregion zeigte relativ normales Lungengewebe. Der rechte Ventrikel war hypertrophiert und dilatiert.

Nach Baldwin besteht eine enge Beziehung zwischen anatomischen und physiologischen Beobachtungen :

- | | | |
|----|--|--|
| 1. | Ersatz des Lungengewebes durch Fibrose, u. Dilatation der Alveolarräume | Verringerung des Lungenvolumens; erhöhtes <u>Residualluft</u> Totalcapazität |
| 2. | Normales Verhältnis zwischen Lunge und elastischem Gewebe; größere Bronchi o. B. | gute maximale Atmungscapazität |
| 3. | Pathologische Befunde der subpleuralen Bezirke | Alveolo - respiratorische Insuffizienz |
| 4. | Lungenarteriiosklerose | pulmonale Hypertension |

Ein Sklerodermiefall von Wigley, 1949 veröffentlicht, zeigt ebenfalls eine Lungenfibrose, die aber den Hauterscheinungen um 2 Jahre vorausging.

1950 wird von Church und Ellis zum zweiten Mal die cystische Form der Lungenfibrose beobachtet.

Auch Spain findet im gleichen Jahr bei der Obduktion eines Patienten diese cystischen Räume, besonders an der Basis und Peripherie der Lungen. Klinisch hatte er Dyspnoe, Husten, basale Rasselgeräusche, erniedrigte Vitalcapazität, erniedrigte Residualluft, einen erhöhten Quotienten aus Residualluft und Totcapazität, eine gute maximale Atmungscapazität, erniedrigte arterielle Sauerstoffsättigung und einen erhöhten Druck im kleinen Kreislauf gefunden. Bei der Autopsie findet Spain eine Myocardfibrose, Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels, eine Fibrose der Pleura, Bronchiektasen, Emphysem und eine diffuse, cystische und kompakte Sklerose der Lungen. Die Cysten sind von einer dicken, fibrösen Wand umgeben, ebenso sind die Alveolarsepten diffus verdickt. Mit der Theorie Getzowas erklärt Spain die cystische Sklerose: Hyalin - fibröse Veränderungen im Interstitium des Lungengewebes bringen die Kapillaren zum Verschwinden. Daraus entsteht eine diffuse Fibrose der Alveolarwände. Die Auflösung einer Alveolarwand führt zu einer Cyste. Die kompakte Lungensklerose geht ohne Auflösung von Alveolarwänden vor sich. Die Fibrosierung der kleinen Alveolen führt zu bronchiolärer Hyperplasie. Die Entstehung der Bronchiektasen erklärt Spain als Folge der fibrösen und atrophischen Umwandlung der Muskularis des Bronchialbaumes; eine andere Erklärungsmöglichkeit für die Bronchiektasenbildung wäre die Zugwirkung der Parenchymfibrose oder die Sekundärinfektion des fibrotischen Parenchyms. Die funktionellen Veränderungen der Lunge bestehen in einer Ventilationsstörung und einer Atmungsstörung der Lungen.

Die Arbeiten von Taubenhaus 1951 und Haymann 1952 bestätigen diese ausführlich beschriebenen Lungenbefunde.

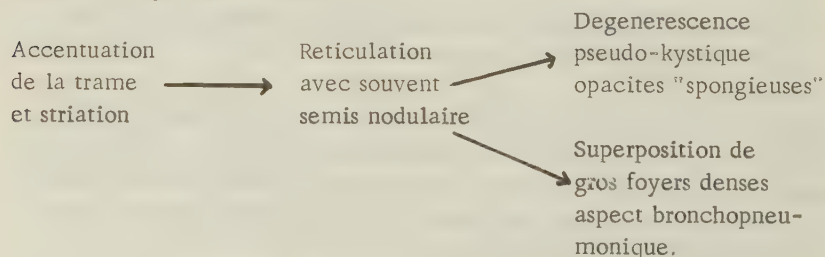
Shuford 1953 gibt von 37 Fällen von progressiver Sklerodermie 5 Fälle mit Lungenbefall bekannt. Er findet im Röntgenbild eine diffuse, streifige, interstitielle Infiltration. In keinem der Fälle findet Shuford ein Cor pulmonale, und er betont, daß ein derartiger Befund bei der sklerodermischen Lungenfibrose auch bisher nicht beschrieben sei.

Salomon 1955 befaßt sich eingehend mit dem Röntgenbefund der sklerodermischen Lungenfibrose. Er unterscheidet zwei Stadien: Ein Frühstadium mit leichten diffusen netzartigen Schatten, die an den Basen vom Herzrand zur

Peripherie ziehen. Im fortgeschrittenen Stadium seien die verflochtenen Linien in den unteren zwei Dritteln der Lungenfelder deutlicher sichtbar. Auch verstreut liegende, unregelmäßige Flecken seien dann zu sehen. Die Spitzen und peripheren Unterfelder blieben gewöhnlich frei. Salomon glaubt, daß aus dem Röntgenbild eine Diagnose möglich sei. Bei den Lungenfunktionsprüfungen findet er ähnliche Verhältnisse wie Baldwin und Spain : Keine schwere Ventilationsstörung, Diffusionsbehinderung für den Sauerstoff. Eine äußere Ventilationsbehinderung und fibröse Bronchokonstriktion führe, über lange Zeit bestehend, zum sekundären Emphysem mit dem Befund : Erhöhung der Residualluft und der Totalen Lungencapazität.

1957 beschreibt Merculov 3 Fälle von progressiver Sklerodermie mit typischer Lungenfibrose. Eine Arbeit aus dem gleichen Jahr von Erasmus bringt einen neuen Gesichtspunkt : Er beobachtet in einem Zeitraum von 18 Monaten 17 Sklerodermieerkrankungen bei Goldminenarbeitern. Alle Patienten hatten außer den Hautsymptomen einer progressiven Sklerodermie Lungenfibrosen, 6 daneben eine Silikose. Über die Hälfte der Patienten hatten die Lungensymptome vor den Hauterscheinungen.

In seiner sehr ausführlichen Arbeit "Le poumon dans la sclerodermie" 1958 betont Bonard, daß die sklerodermischen Lungenveränderungen nicht pathognomonisch seien. Mit den charakteristischen Röntgenbildern hat er sich eingehend befaßt ; er beschreibt die "infiltration reticulée bilatérale", die "hyperclarte des sommets" die Pseudocysten als "Poumon en nid d'abeilles", die Verdichtungsherde als Folge einer Superinfektion. Bonard weist darauf hin, daß andere Kollagenosen ähnliche Röntgenbilder bieten. Je fortgeschrittener das Stadium sei, umso weniger spezifisch seien die Lungenveränderungen. Die Entwicklung des Röntgenbildes bei Sklerodermie gibt Bonard in folgendem Schema an :



Die erste Arbeit über Herzveränderungen bei 9 Patienten mit progressiver Sklerodermie veröffentlichten Weiss und Mitarbeiter 1943. Bei zwei Patienten tritt der Tod ein, in einem Fall unter einem Zustand von Dyspnoe und

Cyanose, in dem anderen Fall nach plötzlicher Bewußtlosigkeit. In beiden Fällen wird bei der Autopsie eine ausgedehnte Myocardfibrose gefunden : Weiße, streifige Bindegewebszüge ziehen sich über das Endocard, durch das Myocard und sind unter dem Epicard am häufigsten. An klinischen Zeichen finden die Verfasser apicale systolische Geräusche, Galopprrhythmus, betonten 2. Pulmonalton, röntgenologisch Vergrößerung des Herzens nach allen Seiten. Elektrocardiographische Befunde sind : Schwache elektromotorische Kraft, vorzeitige Vorhof - und Kammerschläge, Intraventrikulärer Block, Linksschenkelblock, partieller Herzblock.

Mathisen und Palmer 1947 geben für den letalen Ausgang des von ihnen veröffentlichten Falles zwei Ursachen an : 1. Die Myocardfibrose, 2. den erhöhten Lungenwiderstand infolge der Lungenfibrose. Klinisch hatten bei diesem Fall Arrhythmie und Galopprrhythmus bestanden, im E. K. G. Niedervoltage mit Erregungsüberleitungsstörungen.

1947 schildern East und Oram einen Fall von progressiver Sklerodermie mit plötzlichem Herzversagen infolge totalen Herzblocks unter Dyspnoe und Cyanose. Sie finden das Myocard erheblich fibrosiert. Lungenbefunde werden nicht angegeben. East und Oram machen für den Tod allein die Myocardfibrose verantwortlich. Für den primären pathologisch-anatomischen Prozeß halten sie die Degeneration und den Untergang von Muskelfibrillen aus unbekannter Ursache. Eine Reaktion des Gewebes auf diesen Vorgang sei die sekundäre Wucherung des Bindegewebes. Die Begründung für diese Auffassung sei das histologische Bild : Es zeige stellenweise das Bild einer Muskeldegeneration ohne Bindegewebsproliferation.

Harley's Fall 1951 hat die gleichen Herzbefunde, die die Verfasser vor ihm nannten : Klinisch ein apicales systolisches Geräusch mit protodiastolischem Galopp, Zeichen einer Dekompensation und im E. K. G. einen Herzblock mit Niedervoltage. Bei der Autopsie ist auffallend, daß die Myocardfibrose nicht perivascular beschränkt, sondern diffus über den ganzen Herzmuskel verteilt ist.

Die Untersuchungsergebnisse von 8 Fällen gibt Gil 1951 bekannt : Seine Befunde sind : Dilatation des Herzens nach allen Seiten, an E. K. G. -veränderungen inkompletter und kompletter Rechtsschenkelblock, Zeichen ausgebreiteter Vorhof- und Ventrikel-Myocardläsionen. Daneben findet er Störungen des Verdauungstraktes, Lungenfibrosen und Zeichen eines Hypoadrenalismus.

Weitere Arbeiten über progressive Sklerodermie mit Myocardfibrosen veröffentlichten in den folgenden Jahren : Schmitz 1951, Glaser 1953, Goldman und Mitarbeiter 1954, Falck 1956. Besonders erwähnt werden muß eine Arbeit von Mustakallio aus Finnland v. 1954. Er gibt darin elektrokardiographische Untersuchungsbefunde von 3 Fällen mit progressiver und 5 Fällen mit circumscripiter Sklerodermie bekannt. Ein Fall mit progressiver Sklerodermie zeigt die Zeichen eines Myocardschadens, wie es aus anderen Arbeiten bekannt ist. Drei Patienten mit circumscripiter Sklerodermie haben im E. K. G. abnorm verlängerte QRS-Komplexe, abnorme T-Wellen, in einem Fall wird eine Überleitungsverzögerung deutlich. Mustakallio erklärt alle Abweichungen von der Norm im E. K. G. mit der interstriellen Myocardfibrose. Eine Minderung der elektromotorischen Kraft resultiere aus dem Ersatz der Herzmuskelfasern durch Narbengewebe.

Acht Arbeiten mit größeren Zusammenstellungen von Fällen progressiver Sklerodermie mit visceralem Befall werden in der Zeit von 1953-60 veröffentlicht.

Beigelmann 1953 bringt eine Kasuistik von 15 Fällen. 14 Fälle zeigen eine "Systemsklerose" (Beigelmann) mit Erkrankung von Herz, Lunge, und Magen-Darmtrakt. Die gefundenen Laboratoriumswerte seien für die Diagnose wenig aufschlußreich, die E. K. G.-Veränderungen : T-Wellen-Inversion, QT-Verlängerung, niedere elektromotorische Kraft und Arrhythmien, seien nicht spezifisch.

Die nächste Arbeit 1954 von Leinwand und Mitarbeitern enthält eine Übersicht über 120 Fälle, 95 progressive und 25 circumscripte Sklerodermien. Frauen sind 2,7 mal so häufig erkrankt wie Männer. 70 % aller Patienten erkrankten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Häufig waren Gelenksbeschwerden und ein Raynaud'sches Syndrom vorhanden. Laboratoriumsbefunde waren ohne Bedeutung; nur eine Gammaglobulinämie wurde bei vielen Fällen gefunden. Die charakteristischen Herz- und Lungenbefunde bei progressiver Sklerodermie werden auch in dieser Arbeit beschrieben.

Über Röntgenbilder von 63 progressiven Sklerodermiefällen berichten Boyd und Mitarbeiter 1954. Von 57 röntgenologisch untersuchten Patienten hatten 45 deutliche Veränderungen. 6 Patienten hatten einen pathologischen Befund des Magen-Darmtraktes, 29 Patienten zeigten Lungen- und 22 Herzveränderungen. Für die Altersverteilung lag ein Gipfel im 50. Lebensjahrzehnt.

Piper und Helwig veröffentlichen 1955 die klinischen und autoptischen Untersuchungsergebnisse von 31 Patienten, 25 Männern und 6 Frauen. Die Frauen

erkrankten durchschnittlich mit 35 Jahren, die Männer mit 49 Jahren. Die Krankheitsdauer betrug bei den Frauen durchschnittlich 22 Monate, bei den Männern 3 Jahre und 2 Monate. Die Verfasser finden keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und dem Befall von Organsystemen. 10 % aller Patienten hatten Beschwerden von Seiten innerer Organe, bevor eine Haut- oder Gelenkaffektion auftrat. Bei den Fällen mit Raynaud'schem Syndrom finden die Verfasser eine viscerale Beteiligung von 79 %, bei den Fällen ohne Raynaud'sches Syndrom finden sie eine viscerale Beteiligung von 98 %. 94 % der Patienten hatten intermittierendes Fieber. In ausführlichen Tabellen stellen Piper und Helwig die klinischen und pathologischen Organbefunde nach ihrer Häufigkeit und ihrem zeitlichen Auftreten dar. Klinisch wurden Erkrankungen des Magen-Darmtraktes, des Herzens und der Niere am häufigsten beobachtet (in je 97 %), pathologische Veränderungen zeigten am häufigsten Herz und Lunge (in je 90 %). Von 27 obduzierten Fällen von circumscripter Sklerodermie war in keinem eine sklerodermische Organveränderung nachzuweisen.

1958 stellen Rossier und Hegglin-Volkmann 26 Fälle mit progressiver Sklerodermie dar, 19 davon mit Erkrankungen innerer Organe. Im gleichen Jahr veröffentlicht Stava die Untersuchungsbefunde von 65 Fällen. Er stellt fest, daß der acrosclerotische Typ der Sklerodermie vorwiegend Frauen gefällt, die diffuse generalisierte Form beide Geschlechter gleichmäßig. Das Erkrankungsalter liegt für die Patienten mit Raynaud'schem Syndrom zwischen dem 20. und 40., für die Patienten ohne Raynaud'sches Syndrom zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Stava glaubt, daß die Acrosklerose wie die Raynaud'sche Erkrankung an Faktoren gebunden seien, die das weibliche Geschlecht bestimmen. Am häufigsten findet Stava Veränderungen der Lungen und des Ösophagus.

Zwei Arbeiten von Nägele 1959 und 1960 berichten über 25 Fälle, 19 Frauen und 6 Männer, aus einer Zeit von 6 Jahren. Nägele beschreibt noch einmal die typischen Veränderungen an den visceralen Organen bei progressiver Sklerodermie. Bei 614 Fällen aus der Literatur findet Nägele eine Geschlechtsverteilung von Frauen : Männern = 3,6 : 1 und bei 54 % eine Ösophagusbeteiligung. Andere Befunde dieser 614 Fälle erwähnt Nägele nicht.

C. Eigene Untersuchungen.

1. Material und Methoden.

Fälle von progressiver Sklerodermie, bei denen eine Mitbeteiligung von Herz, Lungen oder Nieren beschrieben ist, wurden aus der gesamten Literatur von 1845 - 1960 zusammengestellt und tabellarisch geordnet. Es fanden sich 200 Einzeldarstellungen von progressiver Sklerodermie, die in großen Tabellen unter Alter, Geschlecht, Anamnese, Lokalisation der Hauterscheinungen, Dauer der Krankheit, Zeitpunkt des Auftretens der visceralen Erscheinungen, Befall von 1. Magen-Darmtrakt, 2. Herz, 3. Lunge, 4. Niere, Blutbild, Röntgenbefunden und Laboratoriumsbefunden eingeordnet wurden. Dabei ergab sich die Schwierigkeit, daß nicht alle Verfasser in ihren Veröffentlichungen die Befunde, die uns interessieren, berücksichtigt haben. So konnte z. B. von 200 Fällen das Blutbild nur in 67 Fällen ausgewertet werden. Speziellere Befunde, wie z. B. Vitalcapazität, sind noch seltener angegeben. In der älteren Literatur fallen selbstverständlich die Angaben über E. K. G. -, Röntgen- und bestimmte Laboratoriumsbefunde fort. Ähnlich ist es mit der Auswertung der Arbeiten, die bereits Zusammenstellungen einer Anzahl von Fällen sind. Hier sind wir auf die Befunde angewiesen, die der jeweilige Verfasser für wichtig hielt. Wir beziehen deshalb diese bereits gesammelten Fälle in unsere Zusammenstellung nicht mit ein, sondern beschränken uns darauf, sie im Vergleich mit unseren Ergebnissen zu diskutieren.

Von den 200 einzeln veröffentlichten Fällen liegen 50 Autopsien vor. Die pathologisch-anatomischen Befunde wurden in einer Tabelle nach dem Befall der einzelnen Organe : Herz, Lunge, Pleura, Niere, Magen-Darmtrakt, Milz, Leber, Schilddrüse, Nebenniere, Pankreas ect. ausgewertet.

Um für eine Anzahl von Fällen ein zahlenmäßiges Verhältnis von circumscrip-ten zu progressiven Sklerodermien und von progressiven Sklerodermien mit visceraler Beteiligung zu progressiven Sklerodermien ohne viscereale Beteiligung zu bekommen, faßten wir sämtliche Sklerodermiefälle der letzten 10 Jahre aus der Universitätshautklinik in Frankfurt am Main zusammen. Es sind dies insgesamt 61 Fälle, 18 progressive und 43 circumscripte Sklerodermien. Alle 61 Fälle wurden ebenfalls nach den gleichen Gesichtspunkten wie die Fälle aus der Literatur zusammengestellt und ausgewertet.

2. Ergebnisse.

Die 200 Sklerodermiefälle, die wir aus der Literatur tabellarisch zusammenstellen, teilen wir in zwei Gruppen entsprechend ihrem Hautbefall. Wir unterscheiden innerhalb der progressiven Sklerodermie den acrosklerotischen Typ nach Sellei von dem diffus-generalisierten Typ. Beim acrosklerotischen Typ beginnt die Krankheit an den Acren, an Nase, Ohren, Fingerspitzen oder Zehen; das typische Bild bietet der Patient mit dem Maskengesicht und den unbeweglichen mutilierten Fingern. Dieser Form der progressiven Sklerodermie geht oft jahelang das Raynaud'sche Syndrom voraus: Anfallsweise schmerzhafte Blässe und Cyanose der Finger, meist nach Berührung mit kaltem Wasser oder in kalter Luft. Die diffus-generalisierte Form beginnt auf den Handrücken, an Rumpf, Hals oder Extremitäten und breitet sich, meist innerhalb von Tagen oder Wochen, über den ganzen Körper aus.

Von den 200 gesammelten Fällen gehören den beiden Gruppen je 100 an. Ein Raynaud'sches Syndrom in der Anamnese wird 76 mal angegeben, d. h., 76 % aller Patienten mit dem acrosklerotischen Typ der progressiven Sklerodermie hatten ein R. S. (= Raynaud'sches Syndrom).

Die gesamten 200 Fälle verteilen sich auf 62 Männer und 138 Frauen, prozentual auf 69 % Frauen und 31 % Männer.

Für die beiden Formen 'Acrosklerose' und 'diffus-generalisierte' Sklerodermie finden wir etwas das gleiche Verhältnis: 67 % Frauen und 33 % Männer für die Acrosklerose, 69 % Frauen und 31 % Männer für die diffus-generalisierte Form. Nochmehr zugunsten des weiblichen Geschlechtes verschoben liegt der Prozentsatz für das Raynaud'sche Syndrom: 75 % Frauen und 25 % Männer sind davon betroffen. Die Anamnesen sind meist leer. Autoren vor 1900 weisen auf Amenorrhoe oder frühzeitige Menopause hin (6 x). Außer den üblichen Kinderkrankheiten werden Typhus (8 x), Pleuritis (3 x), Pneumonie (4 x), Peritonitis (2 x), Libman Sachs-Syndrom (1 x) (?), an Hautkrankheiten Erythrodermie (1 x), Urticaria (1 x), Erysipel (3 x) L. Erythematodes (2 x) (?), Ekzem beider Hände (1 x) und seborrhoische Dermatitis (1 x) angegeben. Häufig findet man rheumatische Gelenkbeschwerden, in 21 % aller Fälle. Meist sind sie der Sklerodermie um einige Jahre vorausgegangen. Die Hälfte dieser Patienten mit rheumatischen Gelenkbeschwerden litten außerdem vor Beginn ihrer Sklerodermie an dem R. S.; für 10 % aller Patienten finden wir demnach die Trias: Polyarthrit, R. S., Sklerodermie.

Das Erkrankungsalter liegt am häufigsten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr, mit einem Gipfel im 4. Lebensjahrzehnt. (s. Kurve 1). Betrachtet man das Erkrankungsalter der Patienten mit R. S. getrennt von den übrigen, so ergeben sich zwei verschiedene Gipfel, für die Gruppe mit R. S. im 5., für die Gruppe ohne R. S. im 4. Lebensjahrzehnt (siehe Kurve 2 und 3).

Für die Bestimmung der durchschnittlichen Krankheitsdauer konnten wir nur die Angaben der Fälle mit Autopsiebefunden auswerten. Sie ist 48 mal angegeben und reicht von 17 Wochen bis zu 28 Jahren. Der Durchschnittswert ist $3\frac{3}{4}$ Jahre. Aufgeteilt auf verschiedene Zeitspannen von 6 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre und mehr, liegen die meisten Werte zwischen 1 und 2 Jahren (siehe Kurve 4).

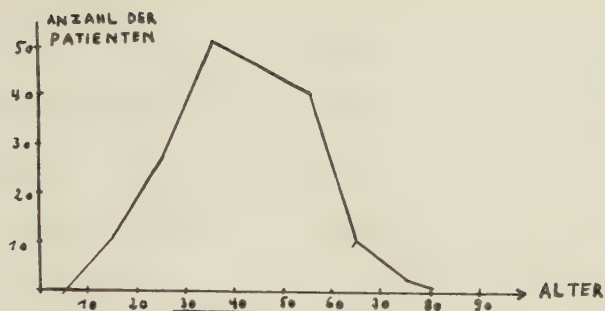
Die visceralen Symptome traten in 14 Fällen nach dem Entstehen der Hautveränderungen, in 8 Fällen gleichzeitig und in zwei Fällen vorher auf. Von den beiden letztgenannten Fällen bestanden bei dem einen schon 5 Jahre lang Beschwerden von Seiten innerer Organe, bei dem anderen $\frac{3}{4}$ Jahre, bis die ersten Hautveränderungen sichtbar wurden.

Die inneren Organe: Magen-Darmtrakt, Herz, Lunge und Niere waren verschieden häufig von der progressiven Sklerodermie mitbetroffen: Der Magen-Darmtrakt in 95, das Herz in 123, die Lunge in 105 und die Niere in 13 Fällen (s. Abb. 1).

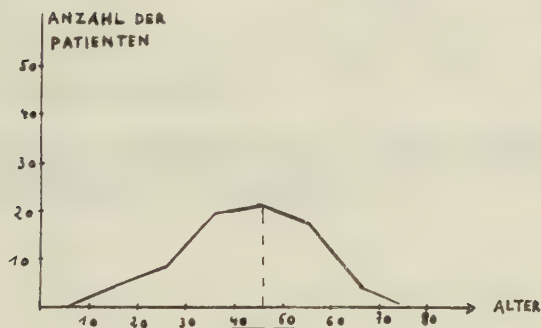
Die Geschlechtsverteilung für die einzelnen Organläsionen entspricht nicht genau dem Verhältnis, das bei der progressiven Sklerodermie gefunden wurde. Es ist hier etwas zu Gunsten des männlichen Geschlechtes verschoben. Herzerkrankungen befallen zu 37,2 %, Lungenerkrankungen zu 35,9 %, Erkrankungen des Magen-Darmtraktes zu 34,7 % und Nierenerkrankungen zu 42,8 % das männliche Geschlecht, die progressive Sklerodermie dagegen nur zu 31 % (s. Tab. 1).

Bei der näheren Betrachtung der einzelnen Organläsionen entsteht die Frage, ob es bestimmte, für die Sklerodermie charakteristische Symptome gibt. Wir haben daraufhin bei den aus der Literatur gesammelten Fällen die Häufigkeit der einzelnen Symptome ermittelt mit folgendem Ergebnis:

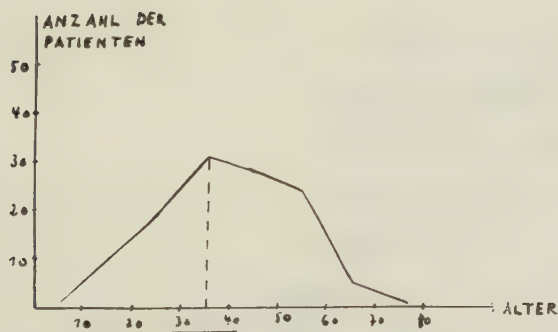
Unter den Beschwerden von Seiten des Magen-Darmtraktes finden sich neben uncharakteristischen Symptomen wie Appetitlosigkeit, Völlegefühl, häufiges Aufstoßen, am häufigsten das Symptom "Dysphagie" (49 x). Darunter verstehen wir die typischen Schluckbeschwerden: Die Patienten meinen, die Spei-



KURVE 1: ALLE PATIENTEN MIT U. OHNE R.S.

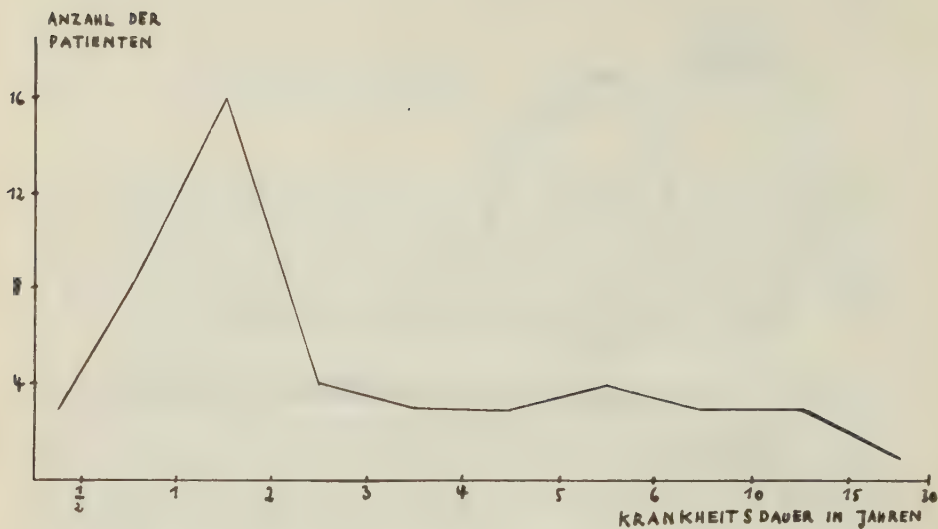


KURVE 2: MIT R.S.

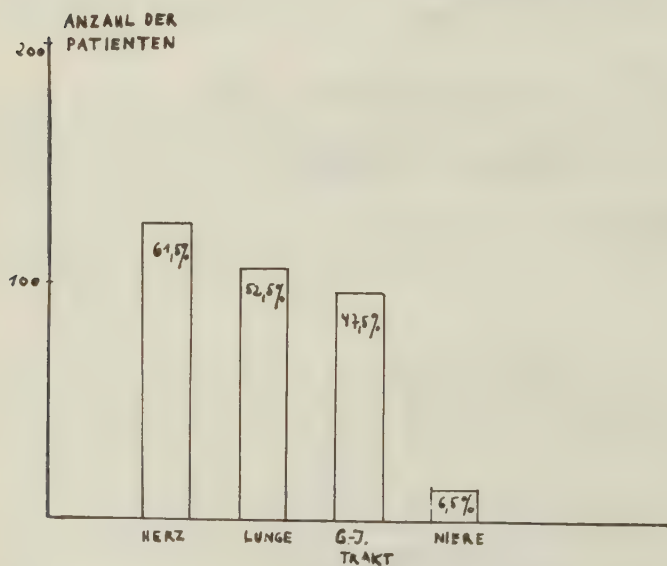


KURVE 3: OHNE R.S.

KURVEN 1-3: ERKRANKUNGsalter BEI PROGRESSIVER SKLERODERMIE
FÄLLE AUS DER LITERATUR



KURVE 4 : KRAKHEITSDAUER BEI PROGRESSIVER SKLERODERMIE
FÄLLE AUS DER LITERATUR



ABRILDUNG 1 : HÄUFIGKEIT DER BETEILIGUNG
EINZELNER ORGANE. FÄLLE AUS DER LITERATUR

	Frauen	Männer
Progressive Sklerodermie	69 %	31 %
Akrosklerose	67 %	33 %
Diffus-generalisierte Form	69 %	31 %
Raynaud'sches Syndrom	75 %	25 %
Lungenerkrankung	62,8 %	37,2 %
Herzerkrankung	64,1 %	35,9 %
Erkrankung des Magen-Darm-traktes	65,3 %	34,7 %
Nierenerkrankung	57,2 %	42,8 %
Exitus letalis	64 %	36 %

Tabelle 1 :

Geschlechtsverteilung bei der
progressiven Sklerodermie, ihren
beiden Formen "Akrosklerose" und
"diffus-generalisierte Form"; ihren
Organläsionen und den letal endenden
Fällen.

se bleibe ihnen "im Hals stecken"; im Liegen wird das Schlucken unmöglich, die Kranken müssen sich aufsetzen, um die Nahrung der Schwere folgen zu lassen. Die entsprechenden Röntgenbefunde sind ebenfalls für die Sklerodermie charakteristisch: Dilatation der oberen zwei Drittel des Ösophagus bei fehlender oder abgeschwächter und verlangsamter Peristaltik (29 x), oder völlige "Starre" der Ösophaguswand (9 x), in vielen Fällen, die Ösophagusdilatation begleitend oder allein, eine Konstriktion im unteren Drittel des Ösophagus (17 x). Die beschriebenen Röntgenbefunde der Speiseröhre beruhen, wie es die Sektionsbefunde genauer zeigen werden, auf einer Sklerosierung der Speiseröhrenwand. Dieser Prozeß, der hier am häufigsten beobachtet wird, spielt sich seltener, aber in der gleichen Weise am weiteren Verdauungstrakt ab; röntgenologisch stellt er sich als Magenatonie (6 x), oder als Magenhypotonie (2 x), als Dünndarmatonie (7 x) und Dickdarmatonie (6 x) dar. Diese Veränderungen werden so oft angetroffen, daß von 42 Röntgenaufnahmen des Verdauungstraktes nur in 4 Fällen kein pathologischer Befund erhoben werden konnte. Viele Patienten klagen über subjektive Beschwerden wie Obstipation (10 x), Diarrhoe (10 x), Nausea (14 x), und Erbrechen (22 x). An weiteren Störungen des Verdauungstraktes werden Sjögren Syndrom (2 x), "Ösophagitis" (4 x), Ulcus ventriculi (1 x) und Achylie (7 x) genannt.

Eine Miterkrankung der Lungen gibt sich in den meisten Fällen durch folgende Symptome zu erkennen: 1. Chronischer Husten (39 x), 2. fein- oder mittelblasige Rasselgeräusche an den Lungenbasen (42 x), und 3. eine Dämpfung über den unteren Lungenfeldern (17 x). Außer diesen drei wichtigsten Symptomen werden an klinischen Zeichen abgeschwächtes Atemgeräusch (6 x), Bronchialatmen (2 x), Zeichen einer Pleuritis (8 x), Hämoptoe (4 x), und 11 mal eine Erniedrigung der Vitalcapazität mit einem Durchschnittswert von 1360 abgegeben. Feinere Lungenuntersuchungen, die im Literaturteil ausführlich besprochen sind, führen zu dem Ergebnis, daß auch die Residualluft erniedrigt ist, die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes nicht ausreicht und mit Hyperventilation kompensiert wird und daß der Blutdruck im Lungenkreislauf erhöht ist (Baldwin, Spain, Salomon).

Von 63 Thorax'-Röntgenbildern zeigten 59 einen für die Sklerodermie typischen Befund: Durch die Unterfelder beider Lungen ziehen zarte, streifige oder netzartige Verdichtungen vom Hilus zur Peripherie. In vereinzelten Fällen werden cystische Verschattungen gleicher Lokalisation angegeben, wie im Literaturteil ausführlich beschrieben wurde (Getzowa, Dostrowsky, Spain, Bonard). Andere röntgenologische Befunde sind seltener: Pleuraerguß (9 x), Lungenstauung (7 x), Pneumonie (2 x), Tuberkulose (3 x). Auch die Miterkrankung des Herzens bei progressiver Sklerodermie führt zu bestimmten

Symptomen. Betrachten wir zunächst klinische Beobachtungen : Die subjektiven Herzbeschwerden und die objektiv erhobenen Befunde. Von 123 Patienten litten 76 an Dyspnoe, viele dazu an Orthopnoe, 38 an einer anhaltenden Tachycardie mit einer Frequenz bis 164, sieben Patienten hatten deutliche Cyanose, acht Ödeme an Knöcheln oder Beinen als Zeichen einer Dekompensation. - Objektiv wurde 46 mal eine Verbreiterung der Herzgrenzen klinisch oder röntgenologisch festgestellt, 5mal nach rechts, 9mal nach links, 31mal nach beiden Seiten. Ein systolisches Geräusch an der Herzspitze war in 25 Fällen zu hören, in fünf Fällen von einem protodiastolischen Galopprrhythmus begleitet; in drei Fällen trat ein protodiastolischer Galopprrhythmus als einziger Auskultationsbefund auf. Bei sechs Patienten war ein pericarditisches Reibegeräusch vorhanden. Andere Herzgeräusche sind nicht beschrieben. In 16 Fällen war der 2. Herzton verstärkt, wofür in den meisten Fällen die Arteria Pulmonalis verantwortlich gemacht wird. Weiss und Mitarbeiter betonen in der tabellarischen Darstellung ihrer neun Fälle ausdrücklich, daß in fünf Fällen der Pulmonalton stärker hörbar war als der Aortenton.

Weiterhin werden totale Arrhythmie (9 x), Extrasystolen (3 x), röntgenologisch eine Prominenz des Pulmonalbogens (4 x), und, wahrscheinlich als Nebenfunde zu bewerten, cardiale Dekompensation (1 x), Aorten- und Mitralstenose (2 x), Myocarditis (1 x), "nervöse Herzbeschwerden" (1 x) und arterielle Hypertension (1 x) angegeben. Der Blutdruck ist gewöhnlich normal oder erniedrigt. Bei 11 klinisch nachweisbaren Herzbefunden war das Elektrokardiogramm normal. Von diesen 11 war in sechs Fällen das einzige Symptom "Dyspnoe", in drei Fällen "apicales systolisches Geräusch", in zwei Fällen "Tachycardie" (Bonard I, X, Shuford III, Church a. Ellis I, II, Wigley, Gil III, Taubenaus, Beigelmann V, X, XIII, Salomon). Dagegen wurde nur in drei Fällen elektrokardiographisch eine Herzmuskelveränderung nachgewiesen, die klinisch stumm war (Bonard IV, Nägele V, Mustakallio II).

Von 70 veröffentlichten E. K. G. -befunden sind 18 ohne pathologischen Befund, d. h. 74 % der untersuchten Patienten haben eine Herzerkrankung. Wieder stellt sich die Frage, ob auch hier bestimmte Befunde gehäuft angetroffen werden. Es wäre dann möglich, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit an Hand eines Elektrokardiogramms eine sklerodermische Herzmuskelveränderung gegen einen anderen Herzbefund abzugrenzen. Es werden folgende Veränderungen angegeben : Niedervoltage (18 x), Rechtsschenkelblock (10 x), Abweichung der Herzachse nach links (11 x), nach rechts (3 x), verlängerte PQ-Strecke (6 x), abnormer Kammerkomplex (7 x), vorzeitige Kammerschläge (6x), seltener sind Linksschenkelblock, intraventrikulärer

Block, partieller Herzblock, totaler Herzblock, Kerben und Schleifen von ST, Extrasystolen, atypische T-Wellen.

Befunde, die eindeutig für eine Nierenerkrankung sprechen, sind Rest-N-Erhöhung. Blutdruckanstieg und Albuminurie. In zwei Fällen waren diese Symptome vorhanden (Beigelmann). Elf Patienten hatten eine Urämie, die zum Tode führte. Eine Albuminurie ist in 27 Fällen angegeben. Es ist dies aber ein vieldeutiger Befund, der nicht für eine sklerodermische Nierenbeteiligung sprechen muß.

Laboratoriumsbefunde.

67 Blutbilder wurden angegeben. Auffallende Befunde sind : Anämie (7 leichten und 17 schweren Grades), Eosinophilie -sie ist in 31 Fällen vorhanden mit einem Durchschnittswert von 5,4 %; der höchste Wert ist 15 % -, Lymphocytose in elf und Leucocytose in vierzehn Fällen.

37 Angaben über das Serumeiweiß enthalten nur vier normale Befunde. Der häufigste pathologische Befund ist eine Verschiebung des Verhältnisses der Albumine zu den Globulinen : In 18 Fällen sind die Albumine vermindert und die Globuline vermehrt. 4 mal sind die Albumine normal und die Globuline vermindert, 2 mal sind die Albumine vermindert und die Globuline normal, 1 mal sind beide Fraktionen erniedrigt. 10 Elektrophoresen sind mit den einzelnen Globulinfraktionen dargestellt : Man erkennt einen Anstieg der Alfa- und Gammaglobuline. Faßt man diese Befunde zusammen, so stellt sich heraus, daß in 30 Fällen der Albumin-Globulin-Quotient kleiner als 1,5 ist; in drei Fällen ist er größer als 2,5, und in vier Fällen liegt er normal zwischen 1,5 und 2,5.

Nach dieser Beobachtung ist es nicht verwunderlich, daß die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei der progressiven Sklerodermie oft beschleunigt ist : Sie ist 31 mal angegeben, davon 5 mal im Bereich der Norm. In 26 Fällen ist sie beschleunigt mit einem Durchschnittswert von 66mm in der ersten Stunde. In 10 Fällen wurde die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn gemessen. Sie war bis auf einen normalen Befund erniedrigt. Von 9 Gesamtcholesterinwerten liegt einer in den Grenzen der Norm, die übrigen 8 sind erhöht mit einem Durchschnittswert von 428 mg%.

Die Blutcalciumwerte sind meist normal; sie liegen zwischen 7,3 und 15 mg%. Der Durchschnittswert ist genau 10,04 mg%.

Der Wert für Phosphor im Serum ist nur zwei mal angegeben und ist in beiden Fällen erniedrigt (2,7 mg% und 4,5 mg%).

Der Blutharnstoff ist in drei Fällen als erniedrigt angegeben. In drei Fällen wurde im Harn Kreatin erhöht und Kreatinin erniedrigt gefunden.

Eine positive Guajakprobe wurde vier mal gefunden, zwei mal wurden L. E. - Zellen nachgewiesen, die Seroreaktionen für Syphilis waren drei mal positiv.

Der Grundumsatz wurde 18 mal bestimmt. Er war 11 mal erhöht (zwischen 3 und 28) und 7 mal erniedrigt (zwischen -3 und -22). Der Durchschnittswert liegt bei 11,3 %.

Autopsiebefunde.

Von den 200 Patienten mit progressiver Sklerodermie, deren Befunde wir gesammelt haben, liegen 50 Autopsien vor. Sie verteilen sich auf 32 Frauen und 18 Männer, prozentual auf 64 % Frauen und 36 % Männer. 22 der obduzierten Fälle gehören dem acrosklerotischen Typ, 28 dem diffus-generalisierten Typ der progressiven Sklerodermie an.

Die Todesursache ist in 37 Fällen angegeben : Herzversagen mit Dyspnoe, Cyanose und Lungenödem in 19 Fällen, Nierenversagen mit Urämie in 6, Schwäche, Bewußtlosigkeit und Somnolenz in 6, "Herz-Lungeninsuffizienz" in 6 Fällen, in einem Fall Hirnblutung. In den Fällen mit der Todesursache "Herzversagen" waren Herz und Lunge pathologisch verändert, im Allgemeinen mit charakteristischen sklerodermischen Veränderungen. Ausnahmen finden wir in den Veröffentlichungen älterer Autoren; sie haben keine (Rasmussen) oder uncharakteristische Herzmuskelveränderungen angegeben, z. B. Mader : "Fettdegeneration", Goldschmidt : "Rechtsdilatation und Lungenödem", Meyer : "Ecchymosen, Verfettung des Herzmuskels und Lungenödem"; Schulz fand "geschwollene Herzmuskelfasern mit Vakuolenbildung" und Dinkler im Pericard "hämorrhagische Stippchen". Dostrowsky, der ebenfalls als Todesursache Herzversagen mit Dyspnoe angibt, fand als Einziger fibrotische Veränderungen nur in der Lunge, dagegen Herzveränderungen nur sekundärer Natur, nämlich eine Dilatation des rechten Ventrikels infolge des erhöhten Lungenwiderstandes. Alle anderen Autoren, die ein Herzversagen als Todesursache angeben, fanden die charakteristischen fibrotischen Veränderungen sowohl im Herzen als auch in der Lunge (Brock, Weiss, Mathisen, Baldwin, Spain, Hurley, Beigelmann, Matsui, Bonard).

Pathologisch verändert waren das Herz in 43, die Lunge in 43, die Niere in 31 und der Magen-Darm-Trakt in 18 Fällen (s. Abb. 2). Von den 43 pathologischen Herzveränderungen war 26 mal die sklerodermische Myocardfibrose vorhanden. Diese Fibrose zeigt histologisch immer wieder das gleiche Bild : Durch den Herzmuskel ziehen weiße, streifige Bindegewebszüge, am dichtesten unter dem Epicard, aber auch in allen Schichten des Myocards bis zum Endocard. Manchmal sind Arterien von solchen Fibrosebezirken eingeschlossen (Weiss, Beigelmann), oft liegen die Fibroseherde aber auch völlig unabhängig vom Gefäßverlauf (Mathisen, Hurley, Goldman). Das gewucherete Bindegewebe besteht aus zarten, kollagenen Fibrillen, Fibroblasten und ist stark vascularisiert, daß es an Granulationsgewebe erinnert (Weiss, Hurley). Einzelne Muskelfasern liegen zwischen den Fibrosebezirken und tragen die Zeichen einer Degeneration : Partielle Verfettung, vacuolige Degeneration, Streifungsverlust, Kariolyse des Nucleolus und Atrophie (Masugi, Kintzen, Kraus); manchmal sieht man auch eine Hypertrophie einzelner Muskelfibrillen (Brock). Das interstitielle Myocardbindegewebe ist diffus verbreitert und zieht sich stellenweise bis unter das subepicardiale Fettgewebe. Die Coronararterien des Herzmuskels und vor allem die Arteriolen zeigen manchmal eine Intimaverdickung (Weiss, Masugi, Beigelmann).

38 der autopsisch gesicherten Herzbefunde waren vorher auch klinisch nachgewiesen worden. Ein Herzbefall war also nur in 5 Fällen klinisch nicht beobachtet worden. Von diesen 5 Fällen boten bei der Autopsie 4 das Bild der beschriebenen Myocardfibrose (Heller, Westphal, Hektoen, Brock), einer zeigte das Bild einer vacuoligen Degeneration der Herzmuskelfasern (Kraus). Außer den 26 Myocardfibrosen wurden Herzhypertrophien, 3 des linken, 3 des rechten Ventrikels und 10 des ganzen Herzens, sowie Dilatationen, eine des linken, 5 des rechten Ventrikels und 9 des ganzen Herzens gefunden. In 21 Fällen war ein Pericarderguß vorhanden.

Die Lunge war ebenfalls in 43 Fällen befallen, davon 24 mal mit der typischen Lungenfibrose. Sie bietet folgendes Bild : Die Alveolarwände sind bindegewebig verdickt, oft so stark, daß das Lumen einer Alveole ganz von Bindegewebe ausgefüllt wird. Das Bindegewebe der Interlobularsepten ist ebenfalls stark gewuchert. Auch das perivaskuläre Bindegewebe kann zunehmen (Weiss, Brock). Häufig ist die Intima der kleinen Lungenarterien und Arteriolen verdickt (Baldwin, Beigelmann, Goldschmidt, Kraus, Weiss). Stellenweise kann das Lungengewebe durch Bindegewebe ersetzt sein (Hurley, Dostrowsky). Die Pleura ist oft bindegewebig verdickt, in unserer Zusammenstellung bei 16 Fällen. Neben dieser "kompakten Sklerose" der Lungen gibt es die "cystische Sklerose" (Getzowa). Getzowa, Dostrowsky und Spain fanden in den Basen

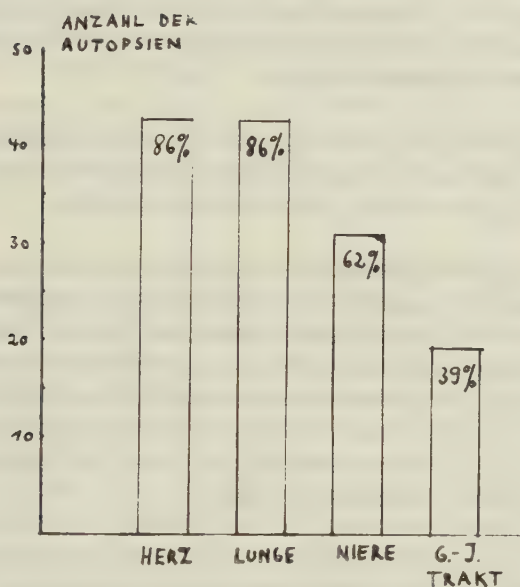


ABBILDUNG 2 : HÄUFIGKEIT DER BETEILIGUNG
EINZELNER ORGANE BEI AN PROGRESSIVER
SKLERODERMIE VERSTORBENEN PATIENTEN.
FÄLLE AUS DER LITERATUR.

und der Peripherie der Lungen cystische Räume von einem Durchmesser von 1 - 2cm und von dichtem fibrösem Gewebe umgeben.

Außer diesen 24 Fällen einer typischen Lungenfibrose sind zahlreiche andere Befunde beschrieben : Lungenstauung (16 x), Emphysem (6 x), Pneumonie (4 x), Atelektasen (4 x), Bronchiektasen (3 x), Bronchopneumonien (3 x), Lungentuberkulose (4 x), Lungeninfarkte (2 x); ältere Autoren beschreiben eine "Splenisierung der Unterlappen" (Meyer) und "komprimierte und luft-leere Unterlappen" (Rasmussen, Schulz).

Eine Lungenfibrose als einziger Befund lag in 12 Fällen vor; eine Fibrose, kombiniert mit einer anderen Lungenerkrankung in 16 Fällen, und in 13 Fällen ist eine Lungenerkrankung ohne Fibrose beschrieben.

Von den 43 Autopsie-Lungenbefunden waren klinisch 29 pathologische Lungenbefunde beobachtet worden; daß heißt, in 14 Fällen war die Lungenerkrankung klinisch nicht nachgewiesen worden. Bei 5 dieser klinisch nicht beobachteten Lungenveränderungen wurde autopsisch eine Lungenfibrose gefunden, die übrigen 9 Fälle verteilen sich auf andere beschriebene Lungenerkrankheiten. Bei 31 Fällen wurden Nierenveränderungen gefunden; die sicheren klinischen Symptome Rest-N-Erhöhung im Serum und Blutdruckerhöhung waren nur bei 11 Fällen vorhanden gewesen.

Bei der Autopsie sah man makroskopisch bei 9 Präparaten auf der Oberfläche eine Rindengranulation und auf der Schnittfläche Infarktherde; 12 Befunde sind weiße fibrotische Bindegewebszüge in der Rindensubstanz. Häufig sind in der Niere Gefäßveränderungen; sie wurden in 11 Fällen angegeben (Goldschmidt, Meyer, Matsui, Masugi, Moore, Weiss, Beigelmann, Kintzen). Moore beschreibt diese Arterienveränderungen sehr ausführlich : Die größeren intralobulären Arterien werden erweitert und entwickeln eine eigenartige mucoide intimale Verdickung, durch die ihr Lumen verengt wird. Die kleineren Arterien und Arteriolen zeigen dagegen eine fibrinoide Nekrose der Media und Intima. Daraus folgen ischämische Veränderungen in der Rinde, die zur Niereninsuffizienz und zur oligurischen Urämie führen. Matsui beschreibt in vier Fällen eine bindegewebige Degeneration der Glomeruli und Harnkanälchen.

Der Magen-Darm-Trakt war in 18 Fällen verändert. Bei 11 Präparaten waren Teile daraus, meist der Ösophagus, mit der typischen bei Sklerodermie auftretenden Sklerose versehen : Die Submucosa und die Muskularis sind von dichten kollagenen Bindegewebszügen durchsetzt. Die Muskelfibrillen degenerieren dabei. Die Mukosa ist dünn und häufig atrophisch. Auch die Sub-

serosa kann bindegewebig durchsetzt sein (Heller). Kleine Gefäße in den fibrosierten Anteilen zeigen häufig eine Verdickung der Intima und Media (Hurley, Beigelmann), und es kann zu Thrombosen in diesen kleinen Arterien und Arteriolen kommen. Die Folge können dann kleine Schleimhautblutungen sein.

Tatsächlich wurden in drei Fällen stippchenförmige Schleimhauthämorrhagien des Magens und in einem Fall des Duodenums gefunden (Masugi, Kraus, Hurley, Dinkler). Neben diesen beiden charakteristischen Befunden "Fibrose" und "Schleimhauthämorrhagien" wurde in einem Falle eine diffuse ulceröse Colitis festgestellt (Getzowa). Klinisch waren alle diese Veränderungen bemerkt worden. In einem Falle (Bogaert) hatte man klinisch eine Starre des Ösophagus und Dickdarmes gefunden, ohne später irgendeinen pathologisch-anatomischen Befund erheben zu können.

Die Milz war in 25 Fällen verändert : 13 mal vergrößert, in 6 Fällen fibrosiert (Brock, Masugi, Weiss, Kintzen); in 6 Fällen waren typische Arterienveränderungen vorhanden (Matsui, Beigelmann). Bei der Milzfibrose wurde die Bindegewebsvermehrung in Pulpa und Trabekeln (Brock) sowie in den Sinus (Weiss) gefunden, auch fibröse Kapselverdickungen kamen vor (Masugi, Beigelmann).

27 Autopsiebefunde zeigten Leberveränderungen : Fettige Infiltration oder atrophische Fettleber wurde in 7 Fällen beschrieben, eine chronische Stauung mit partieller Verfettung in 13 Fällen, je einmal Cirrhose und braune Atrophie; drei mal finden wir nur die Angabe "derb". Bindegewebsvermehrung, der Grundkrankheit entsprechend, ist in 7 Fällen beschrieben : Drei mal eine Vermehrung des interacinösen Bindegewebes mit einer Vergrößerung des ganzen Organs (Notthafft) und vier mal eine bindegewebige Verdickung der Glisson'schen Scheiden (Masugi, Matsui, Beigelmann). Über pathologisch-anatomische Veränderungen inkretorischer Organe finden wir wenig Angaben. Hektoen fand eine kleine, fibrös-atrophische Schilddrüse mit Sklerose des Stromas; Notthafft beschreibt eine Schilddrüse mit rundzelligen Infiltrationen, Verstärkung der Bindegewebssepten und Gefäßveränderungen, wie sie für die Sklerodermie charakteristisch sind. Kintzen gibt eine Struma diffusa parenchymatosa an. In 5 Fällen wird eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes angegeben (Weiss, Beigelmann, Matsui). Matsui fand außerdem in zwei Fällen das Kolloid ödematös geronnen

Die Nebennieren wurden in vier Fällen vergrößert gefunden (Schulz, Matsui). In Matsuis Fällen war die Markzone hypertrophisch verdickt. Einmal war eine Atrophie der Zona glomerulosa vorhanden (Kintzen), und Bogaert fand in

den Nebennieren wie in allen Organen seines Falles Durchblutungsschäden.

An der Hypophyse fand Matsui in vier Fällen eine Verminderung des basophilen und eine Vermehrung der chromophoben Zellen, in einem Falle eine geringe fibröse Verdickung des Interstitiums. Hektoen beschreibt eine fibröse und hyaline Umwandlung des Hypophysenstromas. Kintzen fand Nekroseherde im Hypophysenvorderlappen, Beigelmann dagegen eine Vorderlappenhyperplasie. In 6 Fällen fand Matsui an den Ovarien eine Verminderung der primordialen Follikel sowie einen infantilen oder atrophischen Uterus.

Fibröse Veränderungen sind außerdem am Pankreas beschrieben, an den Brustdrüsen (Beigelmann), am Thymus (Beigelmann), an Blase und Gallenblase (Beigelmann) und an der Dura mater (Meyer). Die sklerodermische Hautläsion wurde in sämtlichen Fällen beschrieben, außerdem in vielen Fällen eine Atrophie der Skelettmuskulatur mit starker Zunahme des interstitiellen Bindegewebe; histologisch sieht man bei diesen Muskeln einen Verlust der Streifungsfigur und schollige Umwandlung der Muskelfibrillen (Meyer, Dinkler, Nott-hafft, Gordon, Mery, Kraus, Brock Matsui, Masugi, Weiss, Beigelmann).

In zahlreichen Veröffentlichungen wird Wert auf Veränderungen der kleinen Arterien und Arteriolen gelegt. Goldschmidt, Meyer, Dinkler, Notthafft, Gordon, Kraus, Matsui, Masugi, Baldwin, Kintzen, Hurley und Beigelmann berichten eingehend über die histologischen Befunde der Arterienwände. Übereinstimmend kommen sie zu gleichen Ergebnissen: Die Gefäßveränderungen bei der progressiven Sklerodermie bestehen in einer fettigen oder hyalinen Degeneration der Intima oder einer Intimaverdickung aus kollagenen und elastischen Fasern, verbunden mit einer fibrösen Atrophie oder einer Hypertrophie der Media.

Fälle aus der Universitätsklinik in Frankfurt am Main.

Im Verlaufe der 10 letzten Jahre wurden in der Frankfurter Universitätsklinik 61 Patienten mit Sklerodermie behandelt.

70,4 % = 43 Patienten waren an circumscripiter, 29,6 % = 18 Patienten an progressiver Sklerodermie erkrankt. Die Fälle der circumscripten Form verteilen sich auf 31 Frauen = 73,8 % und 12 Männer = 26,2 %. An der progressiven Sklerodermie waren 17 Frauen und ein Mann erkrankt; der sich daraus ergebende Prozentsatz von 94,4 % kann bei der geringen Anzahl von Fällen nicht bewertet werden.

Das Erkrankungsalter der circumscribten Sklerodermiekranken umfaßt das erste bis 8. Lebensjahrzehnt mit einem Gipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (siehe Kurve 5); das Alter der progressiven Sklerodermiekranken lag nur zwischen 30 und 60 Jahren mit einem Gipfel im 6. Lebensjahrzehnt (siehe Kurve 6). In den Anamnesen beider Gruppen findet man außer den üblichen Kinderkrankheiten gehäuft rheumatische Gelenkbeschwerden, Lungen- und Rippenfellentzündungen, Magenulcera und Gastritiden, Mittelohr- und Kiefervereiterungen. Das Raynaud'sche Syndrom war nur bei drei Fällen der progressiven Sklerodermie vorhanden.

Tabelle 2 gibt die Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen aus den Anamnesen in beiden Sklerodermiegruppen an.

Die Fälle der progressiven Sklerodermie ließen sich, wie die Fälle aus der Literatur, entsprechend ihrem Hautbefall in zwei Gruppen unterteilen: In die Acrosklerose und die diffus-generalisierte Form. Die drei Fälle mit Raynaud'schem Syndrom (Fall 6, 8 und 15) gehören der Gruppe der Acrosklerose an. Gelenkbeschwerden waren in 6 Fällen vorhanden. Wie auf Tabelle 3 zu sehen ist, waren in 11 Fällen der Magen-Darm-Trakt, in 9 Fällen das Herz, in 8 Fällen die Lunge und in 2 Fällen die Niere beteiligt.

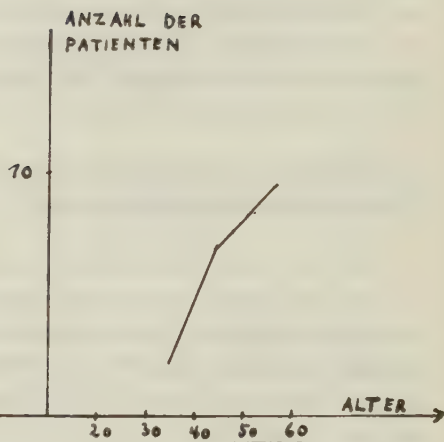
Die Veränderungen des Magen-Darm-Traktes betrafen alle den Ösophagus. In 10 Fällen war röntgenologisch der typische Befund nachzuweisen: Weitstellung und Stenosen des Ösophagus, Verminderung der Peristaltik. Von diesen 10 Fällen bestanden in zweien klinisch Schluckbeschwerden. Ein Patient litt unter Schluckbeschwerden, ohne daß röntgenologisch ein pathologischer Befund nachgewiesen werden konnte.

In Tabelle 4 sind die Befunde an Ösophagus, Herz, Lunge und Niere zusammengestellt.

9 Patienten haben einen Herzbefund. Wir sehen, daß nur in einem Falle bei normalem Elektrokardiogramm klinisch ein Befund erhoben wurde: Eine Verstärkung des 2. Pulmonaltones und eine Linksverbreiterung des Herzens (Fall 3). Dagegen blieben zwei elektrokardiographisch nachgewiesene Herzveränderungen klinisch stumm. Die E. K. G.-Veränderungen wiesen in drei Fällen auf eine Myocardschädigung hin, je ein E. K. G. zeigte einen Linksschenkelblock und eine absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern, Wilson-Block und Niedervoltage. Bei drei Fällen war eine Sinustachycardie zu beobachten. Eine Linksverbreiterung des Herzens war bei dem Bild des Linksschenkelblockes, der Erregungsrückbildungsstörung und einer Falsch von Myocard-



KURVE 5: ALTERVERTEILUNG BEI
CIRCUMSCRIPTER SKLERODERMIE
43 FÄLLE DER UNIVERSITÄTS -
HAUTKLINIK FRANKFURT - MAIN



KURVE 6: ALTERSVERTEILUNG BEI
PROGRESSIVER SKLERODERMIE
18 FÄLLE DER UNIVERSITÄTS -
HAUTKLINIK FRANKFURT - MAIN

	<u>Circumscripte Sklerodermie</u>	<u>Progressive Sklerodermie</u>
Anzahl der Fälle	43	18
Allergische Erkrankungen in der Familienanamnese	2	2
Gelenkrheumatismus	6	5
Magenulcus	7	4
Lungenentzündung	2	4
Rippenfellentzündung	3	3
Gelbsucht	1	3
Basedow	2	0
Mittelohr- oder Kiefer- höhlenvereiterung	4	5
Erysipel	1	0
Zoster	3	2

Tabelle 2 :

Häufigkeit verschiedener Er-
krankungen in den Anamnesen
beider Sklerodermiegruppen
(Fälle der Hautklinik Ffm)

schädigung vorhanden. Bei einem anderen Fall mit dem E. K. G. -befund Myocardschädigung war ein systolisches Geräusch über der Mitrals und Tricuspidalis zu hören. Unregelmäßige Herztöne und Galopprrhythmus waren die klinischen Befunde zu dem Elektrocardiogramm "absolute Arrhythmie". Röntgenologisch war eine Herzveränderung nur in zwei Fällen nachweisbar.

Der Blutdruck war in den Fällen 3, 10, 17 und 18 erhöht.

Ein Lungenbefund wurde ebenfalls in 9 Fällen beobachtet, in 4 Fällen klinisch und röntgenologisch, in 3 Fällen nur röntgenologisch; in 2 Fällen eines klinischen Befundes war keine Röntgenaufnahme angefertigt worden. Die charakteristische aus der Literatur bekanntgewordene interstitielle Fibrose der basalen Lungenfelder lag bei den Fällen 10, 12 und 14 vor. Andere röntgenologische Befunde sind Lungenemphysem (2 x), Bronchiektasen (1 x), kleine bronchopneumonische Herde (1 x), und Stauungshyperämie (1 x). In den beiden Fällen ohne Röntgenbild wurden klinische Zeichen einer Bronchitis beobachtet.

Eine sichere Mitbeteiligung der Nieren wurde in den Fällen 10 und 12 mit einer Rest-N-Erhöhung im Serum von 41,2 mg % und 50,7 mg % festgestellt.

Tabelle 5 zeigt die Blutbilder der 18 Fälle von progressiver Sklerodermie. 6 Patienten hatten eine erhebliche, 4 eine leichte Leucocytose, 4 Patienten hatten eine Leucopenie. Eine Anämie kam nicht vor. Bei 6 Patienten waren die eosinophilen Leukocyten bis zu 11 % vermehrt. Der Durchschnittswert der gesamten 18 Fälle liegt bei 4,1 %, d. h. an der oberen Grenze der Norm. 8 Blutbilder zeigen eine Lymphocytose, in drei Fällen von einer Eosinophilie begleitet. Eine Lymphopenie kam nicht vor, eine Eosinopenie in einem Falle. Das übrige Differentialbild ist unauffällig.

Von den 4 Patienten, die ohne Erkrankung innerer Organe waren, hatten drei eine Lymphocytose, keiner eine Eosinophilie. Alle Fälle mit einer Eosinophilie zeigten eine Beteiligung von mindestens einem der vier Organe Ösophagus, Herz, Lunge und Niere. Die Leucocytose betraf acht Fälle mit und zwei Fälle ohne Erkrankung innerer Organe.

Ebenso haben wir die wichtigsten Laboratoriumsbefunde zusammengestellt. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist in 17 Fällen erhöht. Der Durchschnittswert sämtlicher Fälle liegt bei 35 mm in der ersten Stunde. Von 7 Serumweißbildern ist das Verhältnis 5 mal zu Gunsten der Globuline verschoben. Innerhalb der Globulinfraktion sind die Alfa- und Gamma- oder nur die Gammaglobuline erhöht. Das Serumcalcium liegt in allen Fäl-

Fall Nr.	Ge- schlecht	Alter	Art der Skle- rodermie	Gelenk- befall	G. I. - Trakt	Herz	Lunge	Niere
1	♀ +	56	Diff. -Gen.	+	-	-	-	-
2	♀ +	37	ACRS	-	+	-	-	
3	♀ +	57	ACRS	-	+	+	-	
4	♀ +	32	ACRS	-	+	+	-	
5	♀ +	55	ACRS	+	+	+	+	
6	♀ +	52	ACRS	-	+	+	+	
7	♀ +	53	Diff.-Gen.	-	-	-	-	-
8	♀ +	43	ACRS	-	-	-	-	-
9	♀ +	52	Diff. -Gen.	+	-	+	+	
10	♀ +	54	ACRS	-	+	-	+	+
11	♀ +	50	ACRS	-	-	+	-	
12	♀ +	48	ACRS	-	+	+	+	+
13	♀ +	40	Diff. -Gen.	-	-	-	-	-
14	♂	43	ACRS	-	+	-	+	
15	♀ +	45	ACRS	-	-	-	+	
16	♀ +	54	Diff. -Gen.	+	+	-	-	
17	♀ +	57	Diff. -Gen.	+	+	+	+	
18	♀ +	56	Diff. -Gen.	+	+	+	-	

Tabelle 3 :

Beteiligung der einzelnen Organe bei der progressiven
Sklerodermie. 18 Fälle der Universitätsklinik
Frankfurt am Main.

ÖSOPHAGUS		HERZ				LUNGE		NIERE
Fall Nr.	Klin.	Klin.	ro.	EKG	RR	Klin.	ro.	Best-N
2	o. B. Ösophagus weitergestellt	o. B.	o. B.	-	110/70	o. B.	o. B.	-
3	o. B. Ösophagus weitergestellt	Extrasyst. P ₂ betont II verbreitert	o. B.	o. B.	205/110	o. B.	Lungenemphysem	-
4	o. B. Ösophagus weit. Keine Eigenbewegung	o. B.	o. B.	Zeichen einer Myocardischädigung	105/70	o. B.	o. B.	27,3 mg%
5	Schluckbeschwerden Peristaltik	Tachycardie	-	Sinusbradycardie	130/90	Unterfelder: Glanzen- u. Grobhl. RG. S	-	-
6	Schluckbeschwerden -	Syst. Ger. üb. Mitt. u. Tricuspidalis	Δ	Myocardischädigung	120/80	Husten, Stauungsphos- chitis II Bronchialsten	-	-
9	o. B. o. B.	Apicaler Syriolicum, II-vertr.	Hypertrophie u. Dilat. des ganz. Herz.	Linsenförm. Sinusbradycar- die II-Schenkelblock	155/50	Re. Unterfeld: Stauungshypertemie Feinhl. RG. S	30,3 mg%	30,3 mg%
10	o. B. Ösophagus weiter- stellt. Tonus vermindert	o. B.	o. B.	o. B.	130/90	Entzündungsknoten Bronchiektasen Basal Fibrose	41,2 mg%	41,2 mg%
11	o. B. -	II-verbreitert	o. B.	Zeichen für Erregungs- rückbildungsstörung	110/80	o. B.	o. B.	-
12	Schluckbeschwerden Brechreiz Durchfall Ösophagus	II-verbreitert Puls 128	o. B.	Zeichen für Myocardschädigung	100/85	Feinhlängiges Kirschen Intermittielle Fibrose	50,7 mg % Albuminate Mikrohaematurie	50,7 mg % Albuminate Mikrohaematurie
14	o. B. Ösophagus weiter- stellt u. stark	o. B.	o. B.	o. B.	140/100	o. B.	Basale Lungenfibrose	33,8 mg%
15	o. B. -	o. B.	o. B.	-	150/100	Atem.gestörsch rechts abgeschw.	Basal kleine Broncho- pneumon. Herde	30 mg%
16	o. B. Ösophagus weit. Dysfunkt. atonische einer. Dünnarmchl.	o. B.	o. B.	o. B.	130/95	o. B.	o. B.	37,7 mg%
17	Dysphagie Hypertonie des Ösophagus	o. B.	o. B.	Sinusbradycardie	170/105	o. B.	Emphysem beider Lungen	27,7 mg%
18	o. B. Funktionsstörung im Bereich b. Ösophag.	Herzaktion unregelm. Galopp	Hypertrophie und Dilatation des II Ventrikel	Absol. Arrhythmie b. Vorböffnerten. Nieren voll. Wilkblock	180/95	o. B.	o. B.	33,4 mg%

Tabelle 4:

Bestunde an den inneren Organen bei progressiver Sklerodermie. Fälle der Hautklinik Frankfurt am Main.

Fall Nr.	HB	F. J.	Leucocy- ten	Ba- so	Eo	Myelo	Ju- gendl.	Stab	Segm.	Ly	Mo
1	80%	1	5400	1	2	-	-	3	53	39	2
2	87%	0,9	5000	1	6	-	-	-	55	36	2
3	81%	1	4400	-	3	-	-	1	73	20	3
4	80%	0,97	12000	-	9	-	-	1	46	41	3
5	90%	1	7800	-	6	-	-	1	61	32	-
6	65%	0,9	13100	-	4	-	-	3	57	33	3
7	88%	1,02	7600	1	4	-	-	3	51,5	38,5	2
8	87%	1,01	9400	-	3	-	-	1	57,5	33	4,5
9	78%	0,97	8400	-	5	-	-	2	66	26	2
10	87%	0,98	12000	-	6	-	-	2,5	45	44	2,5
11	83%	0,83	3200	-	3	-	-	1	59	37	-
12	72%	0,97	10400	-	4	-	-	5,5	67	21,5	2
13	84%	1,0	4000	-	1	-	-	1	56	41	1
14	98%	1,0	5800	-	-	-	-	2	63	31	4
15	80%	0,97	3400	-	2	-	-	1	51	46	-
16	86%	0,95	13600	-	11	-	-	3	57	27	2
17	84%	0,93	6800	-	2	-	-	-	67	30	1
18	92%	0,95	11400	-	3	-	-	2	66	29	-

Tabelle 5 :

Blutbilder von 18 Patienten mit progressiver

Sklerodermie. Fälle der Universitätsklinik

Frankfurt am Main

Fall	Alter	Anamnese	Begleitende Erkrankung	Klin.	Rö.	EKG	RR
27	28	Kälteempfindlichkeit	-	o. B.	o. B.	Geringe Zeichen einer Erregungsrückbildungsstörung	130/80
28	69	Schilddrüsenoperation mit 43 Jahren	Lungenemphysem	Extrasystolen, Herzklopfen	Herz quer- gelagert	Tachycardie 115/Min. Wilson. Re-Schenkel- block. Erregungsrückb. Stör.	215/120
30	72	Rheumatismus vor 50 Jahren	Herzinsuffizienz	1 1/2 Querfin- ger li. verbreitert Knöchelödeme	-	-	165/60
33	54	Seit 3 Jahren Herz- beschwerden : Atem- not, Seit 1 J. rheumat. Gelenkbeschwerden	Angedeut. Struma	o. B.	Hypertrophie und Dilata- tion des li. Ventrikels	Zeichen einer Myo- cardschädigung. Sino-aurikulärer Block	130/90
35	48	Thyreoidektomie wegen M. Basedow vor 22 J. Seit 1/2 J. Schwellung d. Knie- gelenkes	-	o. B.	Hypertrophie des linken Ventrikels	Zeichen einer Myocardschädigung	145/75
41	46	-	-	Grenzen links verbreitert	-	-	140/100
48	77	Rezidivierende Ma- gengeschwüre, an- schließend Herzin- farkt	Lungenemphy- sem beiderseits	Links verについて	Herz quer- gelagert	Myocardschädigung Linksschenkelblock	150/60
51	43	Vor 10 Jahren Ge- lenkrheumatismus. Vor 4 J. : "Herzer- weiterung"	Dermatitis Atrophicans Progressiva	o. B.	Hypertrophie und Dilatation des li. Ventri- kels	-	110/80
54	55	Strumaoperation vor 20 Jahren. Seit 19 Jahren Diabetes	Diabetes	Apicales systolisches Geräusch	-	-	165/90
57	53	-	-	o. B.	o. B.	Deutliche Zeichen einer Erregungs- rückbildungsstörung	180/100
58	69	Vor 18 J. Scharlach, danach Herzbeschwer- den	Herzinsuffizienz. Essentielle Hyper- tonie	Unreiner 2. Ton	-	Erregungsrückbil- dungsstörung	220/120
59	77	Vor 39 Jahren rezi- divierende Magen- ulcera	Lungenemphy- sem beiderseits	o. B.	Herz diffus dilatiert	Zeichen für Myo- carschäd. Überlei- tungsverzögerung Erregungsrückbil- dungsstörung	150/80

Tabelle 7 :

Herzbeefunde bei 12 Fällen von circumscripfter Sklerodermie.

Fälle der Universitätshautklinik Frankfurt am Main.

len im Bereich der Norm, der Serumphosphorwert ist in zwei Fällen erhöht. Eine Grundumsatzerhöhung finden wir in acht Fällen, in einem Falle eine ganz geringe Erniedrigung. Der Durchschnittswert ist 22,9 %. Der Reststickstoff ist 3 mal erhöht. Das Gesamtkreatinin im Blut ist 4 mal normal, 3 mal erniedrigt und einmal erhöht. Diesem uneinheitlichen Befund steht die konstante Verschiebung im Verhältnis zwischen Kreatin und Kreatinin gegenüber : Kreatinin ist in allen 8 Fällen erhöht, das Kreatin in 7 Fällen erniedrigt und in einem Falle normal. Von den Gesamtkreatininwerten im Harn sind 2 erhöht, in 7 Fällen ist die Kreatinausscheidung erhöht. Von anderen Laboratoriumsbestimmungen war der respiratorische Quotient in Fall 4 und 7 im Bereich der Norm, ebenso der Nüchternblutzucker in den Fällen 3, 7, 8, 10. Gesamtcholesterin und Gesamtfette waren in Fall 7 leicht erhöht, Lipidphosphor normal. Bilirubin im Serum war in den Fällen 9 und 18 normal, in Fall 17 erhöht. Von den Leberfunktionsproben war in Fall 8 das Weltmann'sche Koagulationsband nach rechts verschoben, die Takata-Reaktion war in Fall 18 100 mg %, in Fall 9 und 17 100-60 mg%.

Bei der Betrachtung der beschriebenen Beobachtungen bei der progressiven Sklerodermie stellt sich die Frage, ob entsprechende Befunde bei der circumscripiten Form diesen gegenüberstehen. Die Geschlechtsverteilung, das Erkrankungsalter und Besonderheiten in der Anamnese wurden bereits besprochen (siehe Seite 41). Die Untersuchung der inneren Organe bei der circumscripiten Sklerodermie bringt folgendes Ergebnis :

Klinisch bestand in keinem Fall ein Symptom, das auf eine Ösophagusveränderung hinweis. In einem der 43 Fälle (Fall 28) wurde jedoch röntgenologisch eine diffuse Dilatation des Ösophagus nachgewiesen. In zwei Fällen ergab die Magen-Darmpassage eine Gastroduodenitis, in einem Fall ein Ulcus ventriculi. Einen pathologischen Herzbefund hatten 12 Patienten mit circumscripiter Sklerodermie (siehe Tab. 7).

In 5 Fällen war ein klinischer Herzbefund vorhanden : In Fall 28 Extrasystolen, in den Fällen 30, 41, 48 eine Linksverbreiterung der Herzgrenzen, in Fall 54 ein apicales systolisches Geräusch. Ein E. K. G. wurde in 12 Fällen angefertigt, davon waren in 8 Fällen pathologische Befunde zu sehen : 4 mal das Bild einer Myocardschädigung (Fall 33, 35, 48, 59) und 4 mal das Bild einer Erregungsrückbildungsstörung (Fall 27, 28, 57, 58). 4 Röntgenbilder zeigten Herzveränderungen : 2 eine Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels (Fall 33 u. 51), je eines eine Hypertrophie des linken Ventrikels (Fall 35) und eine diffuse Herzdilatation (Fall 59).

Lungenveränderungen waren kaum zu finden. Bei zwei 77-jährigen Patienten

bestand ein beiderseitiges Lungenemphysem (Fall 48 u. 59), in Fall 51 wurde ein abgekapselter Pleuraerguß des rechten Unterfeldes diagnostiziert (Rippenfellentzündung in der Anamnese), in Fall 57 eine costomediastinale Schwartenbildung. Andere Befunde, wie etwa bronchitische Rasselgeräusche oder kleine Zwerchfelladhäsionen waren unbedeutend und als Nebenfunde zu bewerten.

Symptome, die auf eine Nierenaaffektion hinwiesen, waren bei keinem der 43 Patienten vorhanden.

Die Untersuchung der Blutbilder ergab in 13 Fällen eine Leucocytose, in 8 Fällen eine Leucopenie. Eine Anämie war in keinem der Fälle vorhanden, in 5 Fällen lag der Hämoglobinwert sogar höher als 100 %. Das Differentialblutbild zeigte außer einer Eosinophilie in 9 Fällen und einer Lymphocytose in 20 Fällen keine Besonderheiten. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war in der Regel normal, in 20 Fällen war sie beschleunigt, in 7 Fällen nicht mehr als bis 15 mm in der ersten Stunde, in 9 Fällen bis zu 30 mm und nur in 4 Fällen über 30 mm in der ersten Stunde. Das Serumeiweißbild war in 5 Fällen zugunsten der Globuline verschoben, in 2 Fällen normal.

Die Bestimmung des Bilirubins im Serum ergab einen leicht erhöhten (1,15 mg %) und 5 normale Werte. Der Reststickstoff war 2 mal erhöht (39 mg % in Fall 45 und 43 mg % in Fall 57), 8 mal normal. Der Harnsäurewert im Blut wurde drei mal normal gefunden. Xanthoprotein war einmal erhöht (42 mg %). Das Serumcalcium war in 12 Fällen normal.

7 mal wurde der Grundumsatz bestimmt; er war immer erhöht mit einem Durchschnittswert von 20,2 %. In 4 Fällen wurde der Magensaft untersucht. Die Gesamtacidity und der Anstieg der freien Salzsäurewerte war in allen Fällen normal. Die Kreatin- und Kreatininwerte im Harn waren unauffällig. Im Serum zeigten sie das gleiche Verhalten wie bei der progressiven Sklerodermie. Von 6 Bestimmungen war das Gesamtkreatinin in zwei Fällen normal, in 4 Fällen erniedrigt. In allen 6 Fällen war das Kreatinin erhöht, das Kreatin erniedrigt. Bei 9 circumscribten Sklerodermiefällen waren Lymphdrüsenvergrößerungen vorhanden.

Nach dieser Übersicht über die Untersuchungsergebnisse der progressiven und der circumscribten Sklerodermien sollen drei Fälle von progressiver Sklerodermie, deren Autopsiebefunde vorliegen, einzeln dargestellt werden.

Fall 6 : Frau Karoline T., 52 Jahre.

Anamnese : Beginn der Erkrankung vor 6 Jahren mit Raynaud'schem Syndrom und rezidivierenden eitrigen Prozessen an den Fingerkuppen. Im Laufe der Jahre wurden die Finger dicker und steifer; die Nägel wölbten sich krallenartig.

Aufnahmebefund : 52-jährige Patientin in schlechtem Allgemeinzustand. Bewegung der Finger-, Hand- und Fußgelenke stark eingeschränkt. Reflexe auslösbar und seitengleich. Lungen ohne pathologischen Befund, Herztöne unrein, systolisches Geräusch über Mitralis und Tricuspidalis. Leber und Milz nicht zu tasten, Nierenlager frei.

Lokalisation der sklerodermischen Hautveränderungen : Gesicht, Hände, Unterarme, obere Thoraxpartie, Unterschenkel. Die Finger stehen in Beugestellung, der Gesichtsausdruck erscheint maskenartig. Die Haut der Unterschenkel ist gespannt, glatt und glänzend und auf der Streckseite bräunlich pigmentiert. Die Muskulatur der Hände, Unterarme, des Schultergürtels und der Unterschenkel fühlt sich derb an. Die Fingernägel sind verdickt, krallenartig deformiert und haben eine raue Oberfläche.

Blutbild : Erythrozyten 3.980.000, Hb. 65 %, Leukozyten 9.200, Eos. 4 %, Stab. 3 %, Segment 57 %, Lymph. 33 %, Mono. 3 %.

E. K. G. : Rechtstyp, Zeichen einer Myocardschädigung : P-Zacken positiv, Überleitungszeit normal, QRS in Abl. 1 neg., in Abl. 3 pos., ST-Strecken in der Nulllinie, T2 stark abgeflacht, T3 flach negativ.

Schädelübersichtsaufnahme in zwei Ebenen ergaben keinen auffälligen Befund. Eine dorsovolare Aufnahme beider Hände sowie Spezialaufnahmen der Finger 2 - 5 im ante-posterioren Strahlengang ergaben eine deutliche Osteolyse im Bereich des Endgliedes des Daumens beiderseits; nur die basisnahen Anteile des Endgliedes sind als Reste erhalten. Ebenso sind das Endglied beider Zeigefinger und das Endglied des 5. Fingers der linken Hand osteolytisch verändert. Sonst findet sich eine mäßige Atrophie (wahrscheinlich Inaktivitätsatrophie) im Bereich des dargestellten Skeletts. In den Weichteilen beider Daumen im Bereich der Fingerbeere, finden sich kleine Kalkansammlungen. Es handelte sich um eine Sklerodaktylia mit Alopecia diffusa und Teleangiektasien im Bereich des Gesichtes.

Verlauf : Bei einer Therapie mit Peripherin, 2 mal täglich 1 ccm i. c., zeigte sich an der Injektionsstelle jedesmal eine Blase, unter der sich eine Nekrose bildete. Wegen einer Stauungsbronchitis wurde gleichzeitig eine Strophantinkur durchgeführt, worauf sich die Beschwerden wesentlich besserten. Am 34. Krankheitstag trat ein Temperaturanstieg bis 38,5 Grad ein,

eine Bronchopneumonie trat hinzu, das Allgemeinbefinden war schlecht. Es wurden täglich 600000 E. Penicillin gegeben und, als sich keine Besserung zeigte, außerdem noch Aureomycin. Trotzdem verschlechterte sich der Zustand weiterhin. Am 44 Krankheitstag erfolgte unter den Zeichen eines Stauungsödems der Exitus letalis.

Sektionsbefund :

Anatomische Diagnose : Sklerodermie der Gesichtshaut, Sklerodaktylie, Induration der Lungenunterlappen sowie der basalen Anteile der Oberlappen. Hypertrophie beider Herzventrikel. 1910 ccm Hydropericard (spez. Gew. 1025)

Spuren einer abgelaufenen Endocarditis der Mitralis.

Geringe Kalkablagerung an der Aortenklappe.

Ödem beider Lungen. Tuberkulöser Krankheitsherd im re. Oberlappen.

Katarrhalische Tracheobronchitis.

Strangförmige Pleuraadhäsionen am rechten Oberlappen und linken Unterlappen.

Chronische Stauungsleber. Chronische Stauungsmilz. Chronische Stauungsnieren.

Trigonumcystitis.

Multiple pfennigstückgroße hämorrhagische Nekrosen an beiden Oberschenkeln (nach klin. Angaben nach Peripherin-Injektionen).

Histologischer Befund :

Haut vom rechten Zeigefinger : Es findet sich eine gleichmäßig dicke Keratohyalinschicht und eine Epidermis mit regelrechter Papillenbildung. Das Corium ist fast gleichmäßig durchsetzt von parallel zur Hautoberfläche verlaufenden Faserzügen, die teils sehr dick sind, teils kleine Schollen und zerrissene Bündel erkennen lassen. Auffallend ist die Armut an Zellkernen. Im H. -E. Schnitt färben sich diese Fasern teilweise gut rot, teilweise blaß-rosa an. Im van Gieson Schnitt färben sie sich gelegentlich blaßgelblich und verwaschen. Es finden sich gut gefüllte Kapillaren. Zellinfiltrate um Gefäße sind nicht nachweisbar.

Milz : Blutreiches Organ. Leber : Geringe chronische Stauungsleber.

Niere : Einzelne kleine Narben in der Rinde.

Herzmuskel : Keine pathologischen Veränderungen.

Nervus Brachialis und Halssympathicus : Keine pathol. Veränderungen.

Musculus Deltoideus : Ein dichtes aus kleinen Rundzellen bestehendes Infiltrat im Bindegewebsseptum.

Lungenunterlappen links : Wenig lufthaltiges Lungengewebe mit nur einzelnen wechselnd weiten Alveolen; sie enthalten im H. -E. Schnitt sich blaß-blau anfärbende Massen und rote geschichtete Kugeln sowie Alveolarzellen.

Manche Alveolen sind dicht mit Alveolarzellen ausgefüllt. Im Übrigen sieht man reichlich derbfaseriges Bindegewebe und unregelmäßige Bündel dicker, meist kurzer elastischer Fasern und Rundzelleninfiltrate. Sämtliche großen mittleren und kleinen Arterien lassen eine verdickte Wand erkennen, das Lumen ist oft eingeengt oder verschlossen. Die Intima ist verdickt und besteht aus einem zellarmen lockeren Bindegewebe. Die Lamina elastica interna ist sehr derb und die Media besteht fast nur aus dicken elastischen Fasern. Im van Gieson Schnitt färben sich eine Reihe Faserbündel gelblich an.

Fall 9 : Frau Margarethe S., 52 Jahre.

Anamnese : Mit 12 Jahren Pneumonie. Mit 28 Jahren Polyarthritis, seitdem besteht ein Herzfehler. Seit 4 Jahren Herzbeschwerden und Atemnot. - Beginn der Hauterkrankung mit Jucken an Hals, Nacken und oberer Brustpartie. Die Haut wurde an diesen Stellen derb und verlor an Elastizität. 2 Wochen später traten gleiche Veränderungen an den Händen auf.

Aufnahmebefund am 14. 11. 56 : 52-jährige Patientin in mäßigem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Puls regelmäßig, gut gefüllt, 104/Min., RR 155/90. Herz bis zur linken vorderen Axillarlinie verbreitert, Spitzenstoß hehend, leises Systolicum über allen Ostien. Lungen : Über dem rechten Unterfeld feinblasige Rasselgeräusche. Abdomen : Leber und Milz nicht zu tasten, Nierenlager frei. Im linken Hüftgelenk Rotation, Ab- und Adduktion fast aufgehoben; Schultergelenke frei beweglich; Beweglichkeit in beiden Handgelenken eingeschränkt und in den Fingergelenken aufgehoben. Lokalisation der Hautveränderungen : Gesicht, Hals, oberer Thorax, Hände und Unterarme. Gesichtshaut glatt, straff, gespannt und leicht glänzend; Stirnrunzeln nicht möglich, Lippen schmal und blaß. Der Mund kann nicht vollständig geöffnet werden. Auch im Hals- und Brustbereich, von beiden Unterkieferästen über den beiden Sternocleidomastoidei bis auf die beiden Klavikeln übergreifend ist die Haut straff, leicht glänzend und auf der Unterlage schwer verschieblich. Auch die Haut der Hände und Unterarme ist straff gespannt und läßt oberflächliche Venen an den Beugeseiten durchscheinen.

Röntgenuntersuchungen : Thorax : Zwerchfell beiderseits glatt, gut gewölbt, ausreichend verschieblich. Vermehrte Zeichnung der Hilus- und Gefäßschatten der Lunge im Sinne einer Hyperämie. Spitzenschwiele rechts. Das Herz ist hochgradig linksverbreitert, so daß die Herzspitze fast in Projektion auf die laterale Thoraxbegrenzung zu liegen kommt. Herztaille verstrichen. Kleine Kalksichel im Bereich des Aortenbogens. Die Darstellung des Magen-Darmtraktes mit Kontrastfüllung ergab keinen Anhalt für pathologische Wandveränderungen oder Störungen der Peristaltik. Im oberen Jejunumabschnitt fand sich ein kirschgroßes Divertikel. Histologische Untersuchung der Haut :

Der Papillarkörper ist fast völlig verstrichen. In der Cutis starke Homogenisierung des kollagenen Bindegewebes. Die elastischen Fasern sind in den oberen Cutisschichten gut erhalten, in den tieferen erheblich vermindert. Die Blutgefäße sind sehr eng. Haarfollikel zahlenmäßig vermindert, die vorhandenen nur noch sehr klein mit Atrophie der Talgdrüsen. Die Schweißdrüsen sind zahlenmäßig normal, aber auch sehr klein.

Verlauf : Die Patientin wurde 5 Wochen lang mit Penicillin bis zu einer Gesamtmenge von 20 Mega behandelt, außerdem mit Vitamin E in hohen Dosen. Es zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Sklerosierung in den befallenen Hautbereichen, das Spannungsgefühl ließ nach. Subjektiv bestand gleichzeitig ein mäßiger Juckreiz in den erkrankten Hautpartien.

B. S. G. : 58/72, Seroreaktionen negativ, Blutbild und Urin unauffällig, Taktata und Bilirubin nicht pathologisch verändert, Subacidität des Magensaftes.

Wiederaufnahme nach drei Wochen zur Durchführung einer Novocainbehandlung. Der Allgemeinzustand hatte sich verschlechtert; es bestand starke Appetitlosigkeit. Der interne und Hautuntersuchungsbefund war der gleiche geblieben.

B. S. G. : 45/74, Leukocyten 15000. Röntgenaufnahmen der Hände ergaben cystische Aufhellungen im Handwurzelbereich, die des Schädels ergaben keine Besonderheiten.

Das Herzkymogramm zeigte eine Senkung der Pulsationsamplitude.

E. K. G. : Linksschenkelblock.

Das Ösophaguskymogramm im 1. schrägen Durchmesser zeigte eine geringe Senkung der Übertragung der Pulsationsamplitude in Bifurkations- und Aortenhöhe.

Unter der Behandlung mit Novocain 1 % i. v. in steigenden Dosen, insgesamt 35 Mega Penicillin kombiniert mit 460 mg Decortin in fallender Dosierung und zusätzlicher Ultraschallbehandlung der Hände und Unterarme trat ein deutlicher Rückgang der Sklerosierung ein. Die B. S. G. stieg weiterhin an : 83/100, das Körpergewicht ging um 3 kg zurück. Die Novocaininjektionen mußten trotz guten Erfolges wegen Auftreten von pectanginösen Beschwerden abgebrochen werden. Eine interkurrent aufgegetene Sinusitis frontalis ging unter entsprechender Behandlung zurück. Das Herz wurde mit Scilloral (3 mal tägl. 10 gtt.) und Myocardon gestützt. Nach der Entlassung wurde 4 Wochen lang ambulant Vitamin E per os eingenommen.

3. Aufnahme nach weiteren 4 Monaten : Der Allgemeinzustand hatte sich weiter verschlechtert, die Sklerosierung war fortgeschritten, so daß auch Bauchhaut und Oberschenkelhaut diffus sklerosiert und atrophisch waren. Starker Juckreiz auf dem ganzen Körper. Beugung der Finger nicht möglich,

Beweglichkeit im Sprunggelenk und in den Zehen noch frei.

Blutbild : Hb. 78 %, Erythrocyten 3.740.000, Leucocyten 4400, Eos. 6%.

Stab. 9 %, Seg. 61 %. Lympho. 24 %.

RR 150/95, B. S. G. : 100/124, Takata 100-60 mg %, Bilirubin 0,33 mg %,

Rest-N : 24,3 mg %.

E. K. G. : Hochgradige Sinustachycardie, erhebliche Leitungsstörung im Sinne eines Linksschenkelblockes.

Die Patientin wurde allgemein sediert und cardial gestützt.

Der Allgemeinzustand verschlechterte sich am 8. 6. 57 plötzlich unter den Zeichen einer cardialen Insuffizienz und pectanginösen Beschwerden.

Am 9. 6. 57 Exitus letalis.

Sektionsbefund :

Anatomische Diagnose : Progressive Sklerodermie.

Abgelaufene Endocarditis mitralis mit Stenose und Insuffizienz.

Spuren abgelaufener Endocarditis Aortae. Dilatation des linken Vorhofs. Hypertrophie und Dilatation beider Herzkammern.

Geringe, nicht verengende Coronarsklerose. Zahlreiche kleine Bindegewebsschwien in der gesamten Wand des linken Herzventrikels.

Chronische Stauungslungen. Pulmonalsklerose. Chronische katarrhalische Bronchitis mit diffusen Bronchiektasien. Pleuraspitzenschwien beiderseits.

Flächenhafte Pleuraverwachsungen über dem rechten Ober- und linken Unterlappen.

Chronische Stauungsleber. Chronische Stauungsmilz.

Einige arteriosklerotische Narben in der linken Niere.

Arteriosklerose der Aorta.

Cholelithiasis der Gallenblase mit chronischer Cholecystitis.

Histologischer Befund :

Myocard : Zahlreiche kleine Bindegewebsschwien, einzelne kleine Granulationsgewebsschwien. Ganz vereinzelt kleine hypoxämische Nekrosen.

Einzelne kleine fettige Degenerationsherde.

Leber : Erhebliche chronische Blutstauung mit cyanotischer Parenchymatrophie und feintropfiger zentraler Verfettung.

Haut : Typische Veränderungen bei Sklerodermie (s. Seite 54) mit perivaskulären Infiltraten von Lymphocyten Plasmazellen und Leucocyten.

Lungen : Vorwiegend in der Umgebung von kleinen sklerotisch verengten Arterien ist das interstitielle Bindegewebe diffus vermehrt. Die Alveolen zeigen erheblich verdickte Wände infolge Muskularishypertrophie und enthalten zahlreiche, bisweilen mit Hämosiderin beladene Alveolarepithelien. In diesen Bezirken sieht man auch eine herdförmige Vermehrung der elastischen Fasern. Die Wand der Bronchiolen zeigt ebenfalls eine erhebliche Muskularis-

hypertrophie. Die größeren Bronchen sind mäßig erweitert, ihre Wände und das peribronchiale Gewebe sind chronisch-entzündlich infiltriert.

Nieren : Geringgradige Arteriosklerose. Herdförmige Verfettung der Haupt- und Schaltstückepithelien.

Fall 17 : Frau Johanna B. , 56 Jahre.

Anamnese : Seit 18 Jahren rheumatische Beschwerden und ein "nervöses Herz". Beginn der Hauterkrankung etwa vor 10 Monaten mit Dickerwerden der Knöchel und einem Absceß am rechten Fußrücken, der nach etwa zwei Wochen gut abgeheilt sei.

Aufnahmebefund am 7. 5. 58 : 56-jährige Patientin in ausreichendem Kräftezustand und reduziertem Ernährungszustand. Puls regelmäßig, gut gefüllt. RR 125/65. Herz und Lungen klinisch ohne Befund. Leber und Milz nicht zu tasten. Nierenlager frei.

Große Gelenke frei beweglich, Beweglichkeit in den Fingergelenken etwas eingeschränkt. Reflexe kaum auslösbar, da Pat. sehr spannt. Keine pathologische Lymphknotenvergrößerung.

Lokalisation der Hautveränderungen : Hände, Unterarme, oberer Thorax, Oberbauchgegend, Inguinalgegend, Füße und unteres Gesichtsdrittel. Die Finger sind ödematös, geschwollen, straff und hart. Die Finger- und Zehengelenke können nicht mehr ganz gebeugt werden. Der Mund kann nicht mehr vollständig geöffnet werden. An allen anderen befallenen Hautstellen ist die Haut verdichtet, straff und hart.

B. S. G. : 32/54, Rest-N : 27,7 mg %, Takata 100-90 mg %, Bilirubin 0,3 mg %. Blutbild am 31. 5. 58 : Hb. 92 %, Erythrocyten 4,74 Mill., F. I. 0,97, Leucocyten 13600, Eos. 6, Stab. 2, Segm. 62, Lympho. 27, Mono 3.

Magen-Darmpassage : Kein Anhalt für eine pathologische Wandschädigung. Der einzige auffallende Befund ist eine vorübergehende Verzögerung des Kontrastmittelübertrittes aus dem unteren Ösophagusabschnitt in die Kardia.

10 - 15 Minuten nach der Magenuntersuchung ist noch eine geringe Kontrastmittelfüllung der unteren Speiseröhre nachweisbar. Dieser Befund läßt auf eine Funktionsstörung oder veränderte Tonusverhältnisse schließen. Die Röntgenuntersuchung des Thorax ergibt : Kleine basale Adhäsionen beiderseits. Emphysem beider Lungen. Gering vermehrte Gefäßzeichnung über beiden Lungen. Mehrere verkalkte bronchopulmonale Lymphknoten rechts. Ein fri-scher infiltrativer Lungenprozeß ist nicht nachweisbar.

Histologische Untersuchung der Haut :

Cutis mit allen Zeichen der progressiven Sklerodermie. Entgegen den klinischen Anzeichen einer noch relativ weichen Haut ist das entzündliche Sta-

dium bereits überschritten und die Homogenisierung und parallele Anordnung der Kollagenbündel eingetreten.

Verlauf : Die Patientin wurde mit insgesamt 20 Mill Einheiten Megacillin und 30 mg Decortin täglich (insgesamt 1200 mg) behandelt. Hände und Füße wurden mit Kontraktubex und Unguentum molle im Wechsel eingefettet und leicht massiert. Insgesamt 8 Kurzwellenbestrahlungen auf beide Hände wurden subjektiv angenehm empfunden. Eine Grenzstrangbestrahlung mit kleinen Röntgendosen (6 x 46 sec, KV 200/18 und 3 x 42 sec, KV 200/20, also insgesamt 9 Bestrahlungen mit je 75r) brachte keinen Erfolg. Nach der Entlassung wurde die Patientin ambulant drei Wochen lang mit Decortin-Tabletten und Kontraktubex lokal behandelt. Während dieser Zeit nahmen die Beschwerden wieder zu : Die Beweglichkeit in den Fingergelenken nahm ab, die Haut schmerzte an den Stellen, an denen sie dem Knochen dicht aufliegt, das Treppensteigen fiel der Patientin schwer. Deshalb erfolgt die

Wiederaufnahme : Veränderungen des internen Befundes gegenüber der ersten Aufnahme : Die Leber ist um drei Querfinger verbreitert; über dem Herzen ein geringes diastolisches Geräusch; RR 170/105. Die Lunge ist ohne pathol. Befund. Von den Reflexen ist nur der PSR auslösbar. Die Patientin kann sich nicht aus dem Liegen aufrichten, das Heben der Beine ist erschwert. Die Hautveränderungen haben sich weiter ausgebreitet : Auf die Unterschenkel und die Abdominalgegend. Die Finger und Zehen sind straff und hart geschwollen und leicht erythematös verfärbt. Die Beweglichkeit in Finger- und Zehengelenken ist stark eingeschränkt. Starkes Schwitzen an Fingern und Zehen. Die Nägel sind trommelschlägelartig verändert. Zwischen den Zehen geringe Mazeration und Erosionsbildung. Beide Fußgelenke sind geschwollen.

Die Beckenübersichtsaufnahme zeigt geringe Zeichen einer Arthrosis deformans in beiden Hüftgelenken und in den Ileosacralfugen beiderseits.

E. K. G. : Sinustachycardie, Frequenz 105/Min., Indifferenztyp, normaler Erregungsablauf.

B. S. G. : 50/72, Takata 100-60 mg %, Gesamtbilirubin 1,53 mg %, direktes Bilirubin 0,9 mg%, indirektes Bilirubin 0,63 mg %.

Blutbild : Hb. 84 %, Erythrocyten 4,5 Mill., Leukocyten 27000, Stab. 6, Segm 83, Lympho. 10, Mono 1.

Die Patientin wurde zunächst mitsteigenden Dosen Novocain 1 % i. v. bis zu einer Gesamtmenge von 110 ccm behandelt. Als sich die Beschwerden, die in allgemeiner Muskelschwäche, Schluckbeschwerden, Schmerzen und Druckgefühl beim Atmen äußerten, verschlimmerten, wurden erneut Nebennierenrindenpräparate gegeben.

Am 29. 8. 58 kam es zu einer akuten Verschlimmerung mit Kreislaufschwäche und Übelkeit, gelblicher Verfärbung der Skleren und den Zeichen einer Pneumonie. Trotz ausgiebiger Kreislaufstützung und intravenösen Antibiotica - und

Steroidgaben sowie Anwendung des Sauerstoffzeltes kam es am 2. 9. 58 zum Exitus letalis.

Sektionsbefund :

Anatomische Diagnose : Progressive Sklerodermie.

Herdförmige interstitielle Pneumonie. Beiderseitiges Lungenödem. Randemphysem beider Lungen. Flächenhafte Pleuraverwachsungen und Pleuraspitzenschwielen beiderseits. Pleuraerguß 300 ccm links und 200 ccm rechts. Geringe Hypertrophie des rechten Herzventrikels. Geringes Fettherz. Fettige Herzmuskeldegeneration. Spuren abgelaufener Endocarditis mitralis. Etwa 200 ccm Erguß im Herzbeutel. Panarteriitis nodosa der Nieren mit Rindennekrosen. Katarrhalische Pyelitis mit Schleimhautblutungen beiderseits. Geringe chronische Stauungsleber. Cholelithiasis der Gallenblase. Verwachsungen im Bereich beider Adnexe. Zustand nach alter Appendektomie. Gehirn ohne pathologischen Befund.

Histologischer Befund :

Haut : Typische Veränderungen bei progressiver Sklerodermie. Blutgefäße der Haut normal.

Muskulatur : Keine krankhaften Veränderungen.

Nieren : Die kleinen Arterien und Arteriolen haben vielfach eine fibrinoidnekrotische Wand, manchmal erstreckt sich diese Nekrose bis in glomeruläre Kapillarschlingen. Mitunter sieht man im Bereich der Nekrosen eine leucocytaire Infiltration oder Thrombosen. Andere kleine Arterien sind durch zellreiches Bindegewebe verschlossen; manchmal sind kleine Arteriensegmente durch zellreiches Granulationsgewebe ersetzt. Die Nierenrinde enthält anämische Koagulationsnekrosen mit hyperämisch-hämorrhagischen oder leucocyären Randzonen.

Pankreas : Das Organ enthält disseminierte, winzige, frische Nekrosen des exkretorischen Parenchyms. Am Rande derartiger Parenchymnekrosen sieht man Arteriolosklerosen.

Myocard : Außer einer ausgedehnten herdförmigen fettigen Degeneration keine krankhaften Veränderungen.

Leber : Chronische Blutstauung mit hypoxydotischer Verfettung und kleinen, meist zentral gelegenen Parenchymnekrosen.

Periphere Nerven : Teilweise erscheint das endoneurale Bindegewebe vermehrt. Milz : Blutstauung.

Lunge : Akute Blutstauung mit frischen Parenchymlutungen. Stellenweise eine chronische interstitielle Pneumonie, geringe diffuse Fibrose. Die kleinen Pulmonalarterien zeigen zum Teil eine elastisch-kollagenfaserige Intimahyperplasie.

Ösophagus : Die Schleimhaut ist weitgehend mazeriert, die erhaltene besitzt regelmäßiges typisches Plattenepithel. In den innersten Muskelschich-

ten sieht man eine diffuse Bindegewebsvermehrung mit elastischen Fasern und Atrophie der Muskulatur. Keine entzündlichen Gefäßveränderungen.

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Autopsiebefunde der drei ausführlich beschriebenen Fälle.

Es sind drei Patientinnen im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Die Krankheitsdauer betrug bei ihnen durchschnittlich genau $2\frac{3}{4}$ Jahre. Zwei von ihnen hatten in der Anamnese einen akuten Gelenkrheumatismus. Spuren einer abgelaufenen Endocarditis wurden autopsisch in allen drei Fällen gefunden.

In nur einem Falle war die typische Myocardfibrose vorhanden, dagegen in allen drei Fällen eine Lungenfibrose und eine Verengung der Lungenarterien- und -arteriolen. Lungenödem und chronische Stauungsleber sowie chronische Stauungsmilz waren ebenfalls in allen drei Fällen vorhanden. Ein Herzversagen war in allen drei Fällen vorhanden.

- D. Diskussion. I. Darstellung des Krankheitsbildes der progressiven Sklerodermie an Hand der gesammelten Befunde
II. Zusammenhang zwischen klinischen und autopsischen Befunden an den inneren Organen.
III. Vergleich der Befunde bei circumscripiter und progressiver Sklerodermie.
IV. Betrachtung über Pathologie und Ätiologie der progressiven Sklerodermie.

Aus allen Kenntnissen, die aus dem Studium der Literatur, der Sammlung von Fällen aus der Literatur und der Betrachtung der Fälle der Universitäts-Hautklinik Frankfurt am Main gewonnen wurden, soll das Krankheitsbild der progressiven Sklerodermie mit Befall innerer Organe scharf umrissen werden.

Die Beobachtung aus der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt zeigt, daß innerhalb der Sklerodermieerkrankungen die progressive Form die seltenere ist. Von allen innerhalb einer Zeitspanne von 10 Jahren erkrankten Sklerodermie-Patienten hatten ca 30 % (29,6 %) eine progressive Sklerodermie.

Der Prozentsatz der inneren Organerkrankungen bei der progressiven Sklerodermie ist hoch : Wir fanden 77,8 %; Piper und Helwig geben bei 31 Patienten mit progressiver Sklerodermie eine viscereale Beteiligung von 100 %

Tabelle 8 : Autopsiebefunde von drei Fällen aus der Universitätsklinik Frankfurt am Main.

F a l l		6	9	17
Krankheitsdauer		6 Jahre, 3 Monate	11 Monate	14 Monate
	Hydroperticard	+	-	+
	Herzmuskel makroskopisch	Hypertrophie beider Ventrikel	Hypertrophie und Dilatation	Hypertrophie des rechten Ventrikels. Fettharz
H E R Z	mikroskopisch	Spuren einer abgelaufenen Endocarditis der Mitralls	Abgelaufene Endocarditis Mitralls. Herzmuskel : Bindegewebswucherungen. Fettige Degeneration	Fettige Herzmuskeldegeneration. Abgelaufene Endocarditis Mitralls
	klinisch	EKG : Zeichen einer Myocard- schädigung	Grenzen links verbreitert. Systolicum EKG : II-Schenkelblock	Geringes diastolisches Geräusch. Sinustachycardie
	Lungenödem	+	+	+
	Pleuraerguß	-	-	+
	Pleuraadhäsionen	-	+	+
L U N G E	mikroskopisch	Lungenfibrose	Lungenfibrose	Lungenfibrose
	Gefäße	Intimaverdickung, Einengung des Lumens	Sklerotisch verengt.	Intima Verdickung
	klinisch	o. B.	Rechtes Unterfeld : feinblättrige Rasselgeräusche	Emphysem beider Lungen
N I E R E	makroskopisch	Staunieren	Arteriosklerotische Narben	Rindennekrosen
	mikroskopisch	Einzelne kleine Narben in der Rinde	Herdförmige Verfettung der Haupt- und Schaltarteriephelien	Panarteriitis Nodosa
L E B E R		Stauungsleber	Stauungsleber	Stauungsleber
M I L Z		Stauungsmilz	Stauungsmilz	Stauungsmilz
OESOPHAGUS		nicht untersucht	nicht untersucht	Schleimhaut mazeriert, Bindegewebsvermehrung in der Muskelschicht. Atrophie d. Muskulatur
PANKREAS		nicht untersucht	nicht untersucht	Parenchymnekrosen, Arteriosklerose

an. Es ist also bei seltenem Auftreten eines Falles von progressiver Sklerodermie naheliegend, an eine Erkrankung innerer Organe zu denken. Bei einer Einteilung der progressiven Form in einen diffus-generalisierten und einen akrosklerotischen Typ ergibt sich, daß der akrosklerotische Typ häufiger ist : Wir fanden bei den eigenen Fällen 62,2 %, Stava 86,1 %, Piper und Helwig 54,8%; die 200 Fälle aus der Literatur allerdings teilen sich genau in je 50 %. Der häufigere akrosklerotische Typ hat, wie es scheint, eine größere Neigung zur Erkrankung innerer Organe : Von den 4 Fällen aus der Frankfurter Klinik, die keine interne Organerkrankung hatten, waren 3 vom diffus-generalisierten Typ.

Die Angaben über die Geschlechtsverteilung sind nicht übereinstimmend : In der ersten großen Monographie von Lewin und Heller werden 67 % Frauen angegeben; allerdings sind darin beide Sklerodermieformen zusammengefaßt. Die 200 Fälle von progressiver Sklerodermie aus der Literatur ergeben einen Prozentsatz von 69 % Frauen, Nägele fand bei 614 Fällen aus der Literatur 78,2 %, Stava bei seinen 65 Fällen 90,8 %, wir bei der geringen Zahl von 18 Fällen 94,4 %, Leinwand von 150 Fällen 72,9 % Frauen, dagegen fanden Piper und Helwig bei 31 Fällen 80,6% Männer. Fassen wir diese unterschiedlichen Angaben zusammen, so ergibt sich, daß von 1078 Fällen von progressiver Sklerodermie 808 weiblichen Geschlechtes sind; das heißt 74 % oder rund drei Viertel der Patienten mit progressiver Sklerodermie sind Frauen.

Die beiden Sklerodermietypen diffus-generalisierte Form und Akrosklerose haben, nach unserer Zusammenstellung aus der Literatur, etwa das gleiche prozentuale Verhältnis in der Geschlechtsverteilung wie die Gesamtheit der progressiven Sklerodermiefälle. Stava dagegen fand bei 65 Patienten nur drei Männer mit akrosklerotischem Typ und schloß daraus, daß die Entwicklung einer Akrosklerose an Faktoren gebunden sei, die das weibliche Geschlecht bestimmen. Diese Vermutung erscheint nach unserer Statistik widerlegt. Anders ist es bei dem Raynaud'schen Phänomen : Hier sind die Angaben übereinstimmend, daß es vorwiegend Frauen befällt : Wir fanden aus der Literatur 75 % Frauen, Stava ebenfalls überwiegend das Raynaud'sche Syndrom bei weiblichen Patienten.

Das Erkrankungsalter umfaßt nach unseren Ergebnissen bei allen Sklerodermieformen alle Altersstufen bis ins 8. Lebensjahrzehnt. Das widerspricht Stavas Vermutung, daß zur Manifestation einer Sklerodermie die geschlechtliche Reife notwendig sei.

Das Auftreten des Raynaud'schen Syndroms liegt nach Stava zwischen dem 20. und 40., das Auftreten der sklerodermischen Hautveränderungen zwischen dem 30. - und 50. Lebensjahr. Dieses Ergebnis steht mit dem häufigen

Befund, daß das Raynaud'sche Syndrom den Hautveränderungen um etwa 10 Jahre vorausgeht, im Einklang. Das Erkrankungsalter der progressiven Sklerodermiefälle aus der Literatur hatte einen Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt, wenn ihnen ein Raynaud'sches Syndrom vorausgegangen war; bei Fällen ohne Raynaud'sches Syndrom lag der Gipfel im 4. Lebensjahrzehnt. Die Manifestation einer progressiven Sklerodermie liegt also später, wenn ihr ein Raynaud'sches Syndrom vorausgeht. Die Krankheitsdauer lag nach unseren Untersuchungen zwischen 17 Wochen und 28 Jahren; durchschnittlich dauert die progressive Sklerodermie, wenn sie letal endet, $3\frac{3}{4}$ Jahre, in den meisten Fällen bis zu 2 Jahren. Leinwand gibt nur die Dauer: 8 Monate bis 30 Jahre an, ohne nähere Erläuterung. Piper und Helwig teilen eine durchschnittliche Krankheitsdauer zwischen 22 Monaten und 3 Jahren und 2 Monaten von ihren 31 Fällen mit. Diese Werte stehen mit unseren Ergebnissen im Einklang, wenn man als durchschnittliche Krankheitsdauer der progressiven Sklerodermie mit Befall innerer Organe 2 bis 4 Jahre rechnet.

Die Häufigkeit von rheumatischen Gelenkerkrankungen, die wir aus der Literatur (21 % aller Patienten hatten Gelenkbeschwerden, 10,5 % die Trias Polyarthrit, Raynaud'sches Syndrom und Sklerodermie) und bei den eigenen Fällen (33,3 %) fanden, wird von zahlreichen Autoren, die sich eingehend mit der Symptomatologie der Sklerodermie befaßt haben, wie Stava, Piper und Helwig, Weiss und Mitarbeiter, Leinwand und Nägele, angegeben. Auf andere Erkrankungen in der Anamnese wurde seltener geachtet: Stava gibt als "auffallend häufige und wohlbekannte Begleiterscheinungen" außer der rheumatischen Polyarthrit Sjögren's Syndrom und Peritendinitis an; eine "noch problematische pathogenetische Beziehung vermutet er zur Hypertension, der Hemiatrophia facialis, zum Magenulkus und der Lungentuberkulose. Wir fanden sowohl in der Literatur als auch bei den Fällen der Frankfurter Klinik gehäuft Pleuritis, Pneumonie und Peritonitis, bei den Fällen der Frankfurter Klinik außerdem gehäuft Magenulcera, Mittelohr- und Kieferhöhlenvereiterungen (siehe Tabelle 2). Die gleichen Erkrankungen fanden wir auch bei der circumscribten Form gehäuft.

Eine Erklärung für diese anamnestischen Befunde läßt sich schwer finden. Sie sind zu häufig, um sie als Zufallsbefunde betrachten zu können. Es wäre denkbar, daß chronische Eiterungen z. B. der Kieferhöhlen oder des Mittelohres eine veränderte Reaktionslage des Körpers hervorrufen, die Voraussetzung für die Manifestation einer Sklerodermie ist (Hoff, Falck, Masugi). Lungenerkrankungen wie Tuberkulose, Pneumonie und Pleuritis könnte man vielleicht als Komplikationen einer vor den Hauterscheinungen aufgetretenen Lungenfibrose ansehen; Matsui betonte diese Genese der häufigen Lun-

generkrankungen bei Sklerodermie. Ein Zusammenhang zwischen dem Magenulcus und der Sklerodermie läßt sich schwerer finden. Es ist bekannt, daß auch bei Lungentuberkulosen gehäuft Magenulcera gefunden werden; auch dafür gibt es bisher keine Erklärung. Vielleicht weist das Magenulcus bei Sklerodermie in die Richtung, die Hoff, Nägele, Zettel und John angeben, nämlich auf eine Bedeutung des vegetativen Nervensystems bei der Entstehung der Sklerodermie. Eine Hyperacidität des Magensaftes bei Sklerodermiekranken geben Buschke sowie Stava für die Hälfte seiner untersuchten Patienten an. Maligne Tumoren bei Sklerodermie sind selten angegeben: Stava findet 2 Carcinome bei 65 Fällen, Piper und Helwig ein Sarkom bei 31 Fällen, Rossier und Hegglin-Volkman ein Carcinom bei 26 Fällen. In der Zusammenstellung der 200 progressiven Sklerodermiefälle aus der Literatur und der 18 Fälle aus der Hautklinik Frankfurt-Main ist kein Fall mit einem malignen Tumor zu finden. Von 314 Sklerodermiepatienten haben also 1,2 % einen malignen Tumor, während die Tumorfrequenz in der Gesamtbevölkerung mindestens 18,4 % (Bauer) beträgt. Diese Tatsache widerlegt den Zweifel Schuermans, daß überhaupt maligne Tumoren bei Sklerodermie beschrieben seien; sie stützt aber die Behauptung, daß keine Syntropie zwischen Sklerodermie und malignen Tumoren bestehe.

Fassen wir das bisher gesagte noch einmal zusammen: Die progressive Sklerodermie ist eine seltene Erkrankung vorwiegend des mittleren Alters, mit dem häufigsten Erkrankungsbeginn im 4. Lebensjahrzehnt oder, wenn ihr das Raynaud'sche Syndrom vorausgeht, im 5. Lebensjahrzehnt. Drei Viertel aller Patienten sind Frauen. Das Raynaud'sche Syndrom ist häufiger bei Frauen anzutreffen. Der diffus-generalisierte und akrosklerotische Typ verteilt sich etwa gleichmäßig auf beide Geschlechter. Die Krankheitsdauer hat bisher bei letal endenden Fällen durchschnittlich 2 - 4 Jahre betragen. Häufige Erkrankungen in der Anamnese sind: Polyarthrit, Lungentuberkulose, Pleuritis, Pneumonie, Peritonitis, Kiefer- und Stirnhöhlenvereiterungen, Magenulcera. Veränderungen innerer Organe bei progressiver Sklerodermie sind sehr häufig; sie kommen bei mehr als drei Vierteln aller progressiven Sklerodermiekranken vor. Ihnen wenden wir uns nun zu.

Aus den Abbildungen 1 und 2 geht die Häufigkeit der Beteiligung einzelner Organe bei der progressiven Sklerodermie hervor. Bei 200 Fällen ist das Herz in 61,5 %, die Lunge in 52,5 %, der Magen-Darmtrakt in 47,5 % und die Niere in 6,5 % der Fälle beteiligt. Aus diesem Ergebnis darf keinesfalls der Schluß gezogen werden, daß diese absteigenden Prozentzahlen ein Maß für die Größe der Wahrscheinlichkeit sind, mit der die progressive Sklerodermie zu den einzelnen Organläsionen neigt. Denn unsere Zusammen-

stellung entstand unter dem Gesichtspunkt des Herz-, Lungen- und Nierenbefalles. Für diese drei Organläsionen gelten die Prozentzahlen : Klinische Herzsymptome sind am häufigsten, dann folgen die Lungen- und schließlich die Nierenerkrankungen. Für Läsionen des Magen-Darmtraktes aber muß ein größerer Prozentsatz angenommen werden; hier müßte man alle Fälle hinzurechnen, bei denen die Erkrankung des Magen-Darmtraktes die einzige innere Organläsion ist und die infolgedessen in unserer Statistik nicht mitgeraßt wurden. Hier gibt die Arbeit von Piper Aufschluß : Er fand klinisch die gleiche Häufigkeit des Befalles von Magen-Darmtrakt wie von Herz und Niere : 97 %, dagegen einen Lungenbefall in 93 % der Fälle. Nägele findet bei 614 Fällen aus der Literatur eine Ösophagusbeteiligung von 54 %. Leider macht er keine Angaben über den Befall anderer Organe. Von den 18 Fällen der Hautklinik Frankfurt am Main waren der Magen-Darmtrakt in 61,1 % der Fälle beteiligt. Eindeutig sind die 50 Autopsiebefunde, die wir aus der Literatur zusammengestellt haben : Hier stehen der Befall von Herz und Lunge mit je 78 % an der Spitze, die Niere folgt mit 62 % und der Magen-Darmtrakt mit 39 %. Piper findet bei seinen autopsischen Untersuchungen die gleiche Reihenfolge : Befall von Herz und Lungen mit je 90%, der Niere mit 74 % und des Magen-Darmtraktes mit je 64 %. Aus diesem Vergleich der Häufigkeit klinischer und autopsischer Organbefunde gehen drei Tatsachen hervor :

1. Daß der Befall von Herz und Lungen prognostisch die größte Bedeutung hat. An Herz und Lungen werden die häufigsten pathologischen Veränderungen gefunden. Ihre Erkrankung ist die häufigste Todesursache (bei den 50 Autopsiebefunden aus der Literatur 22 mal, 10 mal bei Piper);
2. Daß die Nierenveränderungen klinisch häufig unerkannt bleiben und pathologisch-anatomisch von Bedeutung sind;
3. Daß Veränderungen des Magen-Darmtraktes klinisch öfter in Erscheinung treten, als sie bei Autopsien gefunden werden; das heißt, sie sind prognostisch nicht so ungünstig zu werten, wenn sie klinisch gefunden werden.

Wir haben im vorigen Kapitel die häufigsten klinischen Symptome und pathologischen Befunde an den inneren Organen ermittelt und wollen sie hier miteinander in Zusammenhang bringen.

Die wichtigsten klinischen Symptome der Läsion des Magen-Darmtraktes waren Dysphagie und die drei röntgenologischen Zeichen : Dilatation der oberen zwei Drittel, Konstriktion des unteren Drittels und abgeschwächte oder fehlende Peristaltik der Speiseröhre. Schluckbeschwerden und Motilitätsstörungen in der Speiseröhre sowie in anderen Darmabschnitten beruhen auf einer Sklerosierung der Wände : Wie in der Darstellung der pathologi-

schen Befunde beschrieben ist, sind Submucosa, Muskularis und Subserosa von dichten kollagenen Bindegewebszügen durchsetzt, die glatten Muskelfibrillen degeneriert und die Mukosa häufig dünn und atrophisch. Diese klinischen und pathologischen Befunde werden übereinstimmend in der Literatur beschrieben. Es ist verständlich, daß eine Atrophie der glatten Muskulatur und Sklerosierung der gesamten Wand eine Funktionseinschränkung des betreffenden Darmabschnittes zur Folge haben, und zwar im Sinne der beschriebenen klinischen Befunde. Zwei Autoren allerdings geben klinisch die charakteristischen Befunde an: Bogaert und Dochez eine Starre des Ösophagus und Dickdarmes, East und Oram Dysphagie, beide finden aber pathologisch-anatomisch nicht die entsprechenden Veränderungen. Bogaert und Dochez erklären diese Beobachtungen mit Durchblutungsstörungen in den Darmabschnitten, die dann reflektorisch in den gleichen Zustand wie eine sklerosierte Darmwand übergehen und das gleiche Röntgenbild zeigen. Bogaert und Dochez nehmen an, daß einer solchen reflektorischen Starre der Darmwand infolge von Durchblutungsstörungen mit der Zeit eine Sklerosierung folge. Durchblutungsstörungen durch sklerodermisch veränderte Arteriolen haben auch Beigelmann, Dinkler, Masugi, Kraus und Hurley gefunden. Demgegenüber stehen aber Fälle von Sklerosierungen der Magendarmwände, bei denen Arterienveränderungen fehlen (Goldmann, Spain). Daraus ergibt sich der Schluß, der auch für die Veränderungen anderer innerer Organe gilt: Gefäßveränderungen mit Intimaverdickungen kommen häufig vor, sind aber nicht die Voraussetzung der Organsklerosen.

Zu der sklerodermischen Nierenläsion ist an Hand des Literaturstudiums und der eigenen Fälle zu sagen, daß bindegewebige Degeneration der Glomeruli und Harnkanälchen vorkommen (Matsui), daß in der Rindensubstanz weiße fibrotische Bindegewebszüge gefunden werden, daß die wichtigste und klinisch bedeutungsvollste Veränderung aber die der Gefäße ist. Die von Moore eingehend beschriebenen Nekrosen an Intima und Media der kleineren Arterien und Arteriolen ziehen ischämische Veränderungen in der Rinde nach sich, die zur Niereninsuffizienz führen. Alle sechs Patienten mit der Todesursache "Urämie" hatten diese Gefäßveränderungen in der Niere. Sie wurden im Ganzen bei 11 Patienten gefunden. Nierenveränderungen wurden bei 31 Patienten gefunden. Das bedeutet, daß 1. nur die sklerodermische Gefäßläsion in der Niere prognostisch von Bedeutung ist, denn nur sie führt zur Niereninsuffizienz; daß 2. diese sklerodermische Gefäßläsion sehr schwer und ausgedehnt sein muß, daß sie zu Rest-N-Erhöhung, Albuminurie, Blutdruckanstieg und schließlich zur Urämie führt und damit zur Todesursache wird.

Die beiden Organe, die prognostisch die größte Bedeutung haben, sind, wie schon erwähnt wurde, Herz und Lungen.

"Herzversagen mit Dyspnoe und Cyanose" wird am meisten als Todesursache genannt, seltener "Lungeninsuffizienz". Der Begriff "Herz-Lungen-Insuffizienz", der von Bonard angegeben wird, wäre für die meisten Fälle am richtigsten. Wir sehen nämlich, daß in allen diesen Fällen pathologisch-anatomisch Herz und Lunge sklerodermisch verändert sind, bis auf Dostrowsky's Fall, bei dem Lungenfibrosen vorhanden sind und das Herz nur sekundäre Veränderungen wie Hypertrophie und Dilatation aufweist.

Es ist also offenbar im Allgemeinen zu einem Herzversagen bei progressiver Sklerodermie notwendig, daß Herz und Lunge die typischen Veränderungen aufweisen: Fleck- und streifenförmige Myocard- und Lungenfibrosen und Intimaverdickungen der Lungenarteriolen. Die Leistungsfähigkeit eines Herzens mit Bindegewebsnarben und Muskeldegenerationsherden ist allein schon herabgesetzt, kommt dazu noch ein erhöhter Lungenwiderstand infolge eines verengten Lumens der Arteriolen und allgemeiner interstitieller Fibrosierung, so ist das Herz der nötigen Arbeit nicht mehr gewachsen und es kommt zum Herzversagen.

Bei Dostrowsky's Fall war die "cystische Lungensklerose" so stark, daß sogar ein gesundes Herz den erhöhten Widerstand nicht mehr überwinden konnte.

Bei einem Fall stehen die Herzveränderungen ganz im Vordergrund (East und Oram): Hier waren die Fibrosierungen und Bindegewebsnarben im Myocard so ausgedehnt und verbreitet, daß das ganze Reizleitungssystem in Mitleidenschaft gezogen war. Die Verfasser konnten bei ihrer Patientin klinisch das Weiterschreiten der Myocardfibrose beobachten: Der anfängliche partielle Herzblock ging in einen kompletten Herzblock über und führte zum Herzversagen. Aus dieser Beobachtung ziehen East und Oram den Schluß, daß allein die Herzveränderung bei Sklerodermie zum Herzversagen führen könne. Diese Behauptung wird durch den Fall von Dostrowsky widerlegt.

Die Beschreibungen der pathologisch-anatomischen Herzmuskelveränderungen in der Literatur stimmen überein; sie sind in dieser Arbeit unter den pathologischen Befunden (s. S. 35 f) beschrieben. Betont wird von einigen Verfassern (Mathisen, Hurley, Goldman), daß keine Beziehung zwischen Gefäßverlauf und Fibrosebezirken besteht. Auch diese Aussage weist auf die Tatsache hin, daß die Gefäßveränderung nicht die Voraussetzung für die Fibrosierung ist.

So einheitlich die Beschreibung der bindegewebigen Myocardschwien ist,

so uneinheitlich sind die Erklärungsversuche für diese Erscheinung.

Mathisen und Palmer und auch Weiss und Mitarbeiter fassen als primären Prozeß die Bindegewebswucherung auf; die herdförmige Muskelfaserdegeneration erklären sie als Folge der Kompression durch das schon gewucherte Bindegewebe.

Dagegen steht die Behauptung von East und Oram, daß primär infolge unbekannter Ursache stellenweise Muskelfasern degenerieren, die sekundär, wie bei jeder Narbenbildung, von Bindegewebe ersetzt würden. - Beide Verlaufsformen wären denkbar, doch keine läßt sich beweisen. East und Oram stützen ihre Behauptung mit dem histologischen Bild ihres Falles: An einzelnen Stellen liegen Herzmuskelfaserdegenerationsherde ohne begleitende Bindegewebswucherung. Mader und Schulz geben ebenfalls eine Herzmuskeldegeneration ohne Bindegewebswucherungen an. Auch bei einem unserer Fälle (Fall 17) war nur eine fettige Herzmuskeldegeneration vorhanden.

Doch kommt häufig auch der umgekehrte Fall vor. Mathisen und Palmer, Spain und viele andere Autoren beschreiben Myocardfibrosen ohne Muskeldegenerationsherde, Brock gibt außer den Fibrosebezirken Hypertrophie einzelner Muskelfibrillen an. Bei diesen verschiedenen Befunden wäre es am besten verständlich, keinen der beiden Vorgänge vom anderen ursächlich ableiten zu wollen, sondern beide als gleichgeordnete Folgen einer schädigenden Ursache anzusehen.

Betrachten wir nun mit den Kenntnissen der pathologischen Herzbefunde die klinischen, so erscheinen sie durchaus verständlich. Wir können sie in zwei Gruppen einteilen: 1. Durch die Lunge verursachte Herzsymptome, 2. Herzsymptome infolge der Myocardfibrosen. In die zuerst genannte Gruppe gehören der klinische Befund der Rechtsdilatation- und Hypertrophie. Die Verstärkung des 2. Pulmonaltones weist eindeutig auf die Druckerhöhung im kleinen Kreislauf hin. Dyspnoe und Cyanose können von den Lungen oder vom Herzen oder von beiden Organen verursacht sein. Im ersten Fall ist die Ursache eine Diffusionsbehinderung des Sauerstoffs in den bindegewebig verdickten Lungenalveolen und die nicht ausreichende Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes. Im zweiten Fall liegt entweder eine Myocardschädigung oder eine beginnende Herzinsuffizienz vor. Im dritten Falle wirken die Erkrankungen beider Organe zusammen.

Nicht eindeutig erklären läßt sich der klinische Befund: Systolisches Geräusch, das etwa in einem Fünftel aller Fälle mit Herzbeteiligung gefunden wurde. Man könnte es als Zeichen einer relativen Pulmonalstenose auffassen;

dagegen spricht, daß es in den meisten Fällen an der Herzspitze gehört wird. Diese Lokalisation läßt an eine Veränderung der Mitralklappe denken. Es wäre denkbar, daß starke Fibrosierungen des Myocards in der Nähe der Mitrallis Verziehungen verursachen, die funktionell eine Mitralinsuffizienz hervorrufen könnten, mit Sicherheit dann, wenn die Fibrose auf Chordae tendineae oder Mitralklappen übergreift, wie Beigelmann es beschrieben hat. - Alle autoptisch untersuchten Fälle, die klinisch ein systolisches Geräusch hatten, zeigten bei der Autopsie Myocardfibrosen, eine Tatsache, die für die letzte Erklärungsweise spricht. Das Symptom "Tachycardie" ist eindeutig, es weist auf den Myocardschaden hin.

Außer den Symptomen "Tachycardie" und "systolisches Geräusch" gibt das Elektrokardiogramm Aufschluß über Myocardfibrosen. Rechts- oder Links-schenkelblock, verlängerte PQ-Dauer, abnorme Kammerkomplexe, vorzeitige Kammerschläge, intraventrikulärer und partieller Herzblock sprechen für Fibrosierungen des Herzmuskels. Disseminierte Parenchymausfälle, kleine Fibroseherde, die im Herzmuskel verstreut liegen, führen, je nach ihrem Sitz zu Reizleitungs- oder Erregungsrückbildungsstörungen.

Schwieriger ist der Befund "Niedervoltage" zu beurteilen. Mustakallio erklärt ihn mit der interstitiellen Myocardfibrose. Die elektromotorische Kraft werde mit dem Ersatz von Herzmuskelfasern durch Narbengewebe gemindert; atrophische Muskelfibrillen hätten ein vermindertes Membranpotential, daraus ergäben sich kleine Amplituden. Wir wissen aber auch, daß die Niederspannung häufig "Ausdruck eines extracardialen Potentialverlustes bei allgemeiner Ödematose" (Heinecker) sein kann oder infolge "erhöhten Hautwiderstandes" (Heinecker) zu Stande kommt. Es wäre denkbar, daß die Hautveränderungen der progressiven Sklerodermie einen solchen erhöhten Widerstand darstellen. Deshalb ist die Diagnose "sklerodermische Myocardfibrose" nicht mit Sicherheit zu stellen, wenn Niedervoltage als einziger E. K. G. -Befund erhoben wird und klinisch sowie röntgenologisch Herzsymptome fehlen.

Von der Vielzahl der Herzsymptome bei Sklerodermie bleiben also nur wenige, die wirklich eine Myocardfibrose vermuten lassen: "Tachycardie", "systolisches Geräusch" und die beschriebenen E. K. G. -Veränderungen. Einige, nämlich "Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels", Betonung des 2. Pulmonaltones, eventuell Dyspnoe und Cyanose, deuten auch auf eine Lungenveränderung hin. Damit kommen wir zu Klinik und Pathologie der Lungen bei progressiver Sklerodermie.

Von den 43 autoptischen Lungenbefunden waren 14 klinisch nicht diagnostiziert worden; sie fallen in die Zeit, in der es noch keine Röntgenaufnahme

men gab. In neuerer Zeit wurde jeder Lungenbefund auch klinisch diagnostiziert.

Wie es auf Seite 36 schon dargestellt wurde, waren von 43 autoptischen Lungenbefunden nur 24 sklerodermische Lungenfibrosen vorhanden, davon 16 mit einer anderen Lungenerkrankung kombiniert. 13 Fälle wiesen eine Lungenerkrankung ohne Lungenfibrose auf. Wir sehen also, daß bei der progressiven Sklerodermie außer der typischen Fibrose auch andere Lungenerkrankungen eine nicht unbedeutende Rolle spielen : Emphysem, Pneumonie, Atelektasen, Bronchiektasen, Bronchopneumonien, Lungentuberkulose, Lungeninfarkte. Für diese Vielzahl an Erscheinungen werden in der Literatur (Matsui, Spain, Bonard) übereinstimmende Erklärungen gefunden : Fibrosiertes, unelastisches Lungengewebe ist empfänglicher für Infektionen (Pneumonie, Tbc. ect.); es neigt auch zum kompensatorischen Emphysem. Auch für die häufigen Lungenerkrankungen ohne vorausgehende Fibrose gibt es eine Erklärung : Die sklerosierte Haut über dem Thorax verhindert die notwendige Ausdehnung des Thorax; die zu geringen Atemexkursionen auf längere Zeit leisten einem kompensatorischen Emphysem oder Infektionen Vorschub. Das häufig genannte Symptom "Lungenstauung" weist auf eine Insuffizienz der rechten Herzkammer hin.

Die recht einheitlichen klinischen Symptome : Husten, basal fein- und mittelblasige Rasselgeräusche und Dämpfung über den Unterfeldern sind Ausdruck des pathologisch-anatomischen Geschehens : Die Lokalisation allein ist schon auf eine sklerodermische Fibrose verdächtig. Die Dämpfung über den Unterfeldern läßt auf verdichtetes, schlecht belüftetes Lungengewebe schließen, Rasselgeräusche an dieser Stelle weisen auf Sekretstauungen in den Bronchioli hin, entweder infolge stellenweiser Konstriktion durch die Fibrose oder infolge einer Infektion. Der Husten lenkt immer den Verdacht auf eine hinzugekommene Infektion. Die röntgenologische Diagnose der "cystischen oder kompakten" Lungensklerose nach Getzowa ist bei gleichzeitig vorhandenen Hauterscheinungen nicht schwierig; wir haben sie auf Seite 33 beschrieben und im Literaturteil dieser Arbeit

die Beobachtungen der einzelnen Verfasser zitiert. Salomon glaubt allein aus dem Röntgenbild eine Diagnose stellen zu können; eine größere Anzahl von Autoren teilen aber diese Ansicht nicht. Bonard betont, daß bei Abwesenheit von Hautveränderungen die Diagnose nicht möglich sei, da die sklerodermischen Lungenveränderungen nicht pathognomonisch seien und ähnliche Bilder z. B. beim Hamman-Rich-Syndrom oder der chronischen Polyarthrits zu sehen seien. Auch Church und Ellis betonen, daß andere Kollagenosen ähnliche Lungenröntgenbilder aufweisen.

Die Befunde der feineren Lungenuntersuchungen : Verringerung des Lungenvolumens, Verringerung der Vitalkapazität, erhöhtes $\frac{\text{Residualluft}}{\text{Totalcapac.}}$

gute maximale Atmungskapazität, alveolo-respiratorische Insuffizienz, nicht ausreichende Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes, werden übereinstimmend von Baldwin, Spain und Salomon angegeben, aber auch diese Befunde sind für die Sklerodermie nicht pathognomonisch.

Nach dem bisher Gesagten können wir also folgenden Schluß ziehen : Es gibt kein Symptom, das mit Sicherheit auf einen Befall eines inneren Organes bei der progressiven Sklerodermie schließen läßt und damit für diese Erkrankung pathognomonisch ist. Haben wir aber die Hautveränderungen der progressiven Sklerodermie vor uns, so kann der Befall eines inneren Organes schon bei wenigen der beschriebenen Symptome mit Sicherheit angenommen werden. Prognostisch ungünstig sind dann immer die Fälle zu bewerten, bei denen Herz- und Lungensymptome bestehen. Ebenso ungünstig, jedoch viel seltener ist ein positiver Nierenbefund, während Veränderungen des Magen-Darmtraktes keine schlechte Prognose haben.

Auch von den Laboratoriumsbefunden weist keiner mit Sicherheit auf eine progressive Sklerodermie. Diese Angabe findet man auch in der Literatur (Leinwand). Trotzdem finden wir bestimmte Befunde bei der Sklerodermie gehäuft : Die Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist bei der progressiven Sklerodermie bedeutend schwerer als bei der circumscribten Form, bei der sie längst nicht regelmäßig angetroffen wird. Damit steht in engem Zusammenhang die Verschiebung des Verhältnisses zwischen Albuminen und Globulinen zu Gunsten der Globuline, und zwar der Alfa- und Gammafraktion. Auch dieser Befund wird bei beiden Sklerodermiegruppen beobachtet. Stava hat gründliche Untersuchungen über die Serumweißfraktionen bei 46 Patienten mit progressiver und 24 Patienten mit circumscribter Sklerodermie angestellt und dabei eine der Progredienz des Leidens parallel gehende Vermehrung der Gammaglobuline auf Kosten der Albumine gefunden.

Auffallend war bei der progressiven Sklerodermie eine Verminderung der 17-Keto-Steroidausscheidung, Zeichen einer Unterfunktion der Nebenniere. In die gleiche Richtung weisen die Eosinophilie, die in der Literatur etwa in der Hälfte der Fälle mit einem Durchschnittswert von 5,4 % angegeben war und bei den 18 Fällen der Hautklinik Frankfurt-Main sich bei einem Drittel der Fälle zeigte, sowie die Lymphocytose bei gut zwei Drittel der Fälle der Hautklinik Frankfurt-Main. Der Befund "Leukocytose" ist nicht zu bewerten, da Leukopenien fast ebenso häufig vorkommen. Die in der Literatur angegebene Anämie wurde bei den Fällen der Frankfurter Hautklinik nicht bestätigt.

Die Befunde des Differentialblutbildes sind bei der circumscripiten Sklerodermie die gleichen, nur kommen sie seltener vor. - Die beschriebenen Zeichen einer Unterfunktion der Nebennierenrinde geben auch Stava und Gil an.

Den Grundumsatz fanden wir sowohl in der Literatur als auch bei den Fällen der Hautklinik Frankfurt im Allgemeinen erhöht. Leinwand dagegen fand mehr Patienten mit erniedrigtem Grundumsatz. Auch Gil gibt eine leichte Erniedrigung bei einigen Fällen an. - Das Gesamtcholesterin wurde meist erhöht gefunden. Die Befunde: Erniedrigte 17-Keto-Steroidausscheidung, Lymphocytose, Störungen des Proteins und Cholesterins erklärt Gil einheitlich mit einer Unterfunktion der Nebenniere. Es sind dies, zusammen mit der Eosinophilie, die Befunde, die am regelmäßigsten auftreten.

Die Laboratoriumsbefunde der progressiven Sklerodermie finden wir, soweit die Untersuchungen angestellt wurden, auch bei der circumscripiten Sklerodermie, nur seltener oder in abgeschwächter Form. Es ist also nur ein graduel-ler, kein grundsätzlicher Unterschied. Der grundsätzliche Unterschied zwischen beiden Gruppen liegt, wie wir wissen, in Lokalisation und Verlauf.

Es erhebt sich aber doch die Frage; Kommen Organfibrosen bei der circumscripiten Form gar nicht vor, oder ist es vielleicht auch hier so, daß sie nur seltener oder in abgeschwächter Form auftreten, so daß sie praktisch nicht zum Tragen kommen?

Eine Fibrosierung der Wand des Magen-Darmtraktes scheint es, allerdings sehr selten, auch bei der circumscripiten Sklerodermie zu geben: Pinker und Braun berichten, daß bei einer 1 1/2 Jahre bestehenden circumscripiten Sklerodermie der Bauchhaut Sklerosierungen im Bereich des Magen-Darmkanals schließlich zum Tode führten. Bei einem der 43 Fälle aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt-Main wurde röntgenologisch eine diffuse Dilatation des Ösophagus beobachtet.

Einen Hinweis auf einen Nieren- oder Lungenbefall bei circumscripiter Sklerodermie fanden wir weder in der Literatur noch bei einem unserer 43 Patienten.

Herzveränderungen dagegen beschreibt Mustakallio bei drei Fällen von circumscripiter Sklerodermie. Diese Herzveränderungen manifestieren sich nur im Elektrokardiogramm und zwar mit den Zeichen einer leichten Myocardschädigung. Mustakallio erklärt diese Befunde mit der interstitiellen Myocardfibrose, die er damit auch bei circumscripiter Sklerodermie stillschweigend für möglich hält. Von den 43 circumscripiten Sklerodermiefällen der Universitäts-Hautklinik Frankfurt hatten 12 Patienten Herzsymptome (s. Tab. 7).

Bei den meisten dieser Patienten erklären sich aber die Herzbeschwerden aus Alter (Fall 28, 48, 59), Anamnese (Fall 30, 33, 51, 58) oder aus einer begleitenden Erkrankung (z. B. Fall 28 : Hypertonie und Lungenemphysem, Fall 57 : Hypertonie). Es bleiben also nur die Fälle 27, 35, 41 und 54, bei denen eine Erklärung nicht auf der Hand liegt. Dabei kann man Fall 41 mit dem einzigen klinischen Symptom einer Linksverbreiterung außer Acht lassen, ebenfalls Fall 54 mit einem apicalen systolischen Geräusch. Charakteristische E. K. G. -Veränderungen, die bei der progressiven Sklerodermie eine Rolle spielen, haben also nur die Fälle 27 und 35. Auch diese Fälle wird man vorsichtig beurteilen, wenn man der Tatsache Rechnung trägt, daß elektrokardiographische Zeichen eines Myocardschadens nicht selten sind. Der Verdacht auf eine Myocardfibrose läßt sich nicht eindeutig ausschließen, ist aber nahezu unberechtigt, da bisher derartige Veränderungen autoptisch noch nicht gefunden wurden : Piper und Helwig haben bei der Obduktion von 27 circumscribten Sklerodermiefällen keine einzige Veränderung innerer Organe gefunden, wie sie bei der progressiven Sklerodermie vorkommen. Christianson fand klinisch bei 235 Fällen von lokalisierter Sklerodermie keine sklerodermische Veränderung an inneren Organen.

Wir können also zusammenfassend sagen, daß Wandsklerosierungen des Magen-Darmtraktes bei circumscribter Sklerodermie selten vorkommen, daß aber sklerodermische Erkrankungen der visceralen Organe Herz, Lunge und Niere mit größter Wahrscheinlichkeit der progressiven Sklerodermie vorbehalten sind und bei dieser das Krankheitsbild prägen und den Verlauf bestimmen.

Wir haben, wie es Heller 1872 empfohlen hat, "kasuistisches Material gesammelt" und mit der Kenntnis der Literatur, der pathologischen und klinischen Befunde und der Beobachtung eigener Fälle versucht, das Krankheitsbild aus der Sicht der einzelnen Verfasser und aus den Zusammenstellungen der klinischen und autoptischen Befunde genau zu beschreiben und den Zusammenhang zwischen klinischen und autoptischen Befunden zu erklären. Es würde aber über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, wenn wir aus den darin gesammelten Kenntnissen eine Aussage über das Wesen der Sklerodermie versuchen wollten. In der Beschreibung der Literatur haben wir die beiden heute herrschenden Ansichten dargestellt : Die Sklerodermie als Krankheit in der Gruppe der Pathergien (Masugi) und die Sklerodermie als Folge von Störungen in den vegetativen Zentren des Hypophysen-Zwischenhirnsystemes (Hoff, Rübe, Zettel, Nägele, John). Bei beiden Anschauungsweisen bleibt die Frage nach der letzten Ursache offen. Einmal : Welches ist die Noxe, die die

Reaktionslage einer Pathergie hervorruft; zum andern : Welches ist die primäre Schädigung, die zu einer Störung im vegetativen Nervensystem führt ?

Gottron nimmt auch als primäre Schädigung eine Funktionsänderung im Nervensystem an, die eine Gefäßstörung, und zwar eine Engerstellung terminaler Strombahnanteile, nach sich ziehe. Diese Kreislaufstörung bedinge alle übrigen pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Sklerodermie. Die häufig beobachteten Störungen der endokrinen Organe hält Gottron für einen der Sklerodermie parallelgeschalteten Prozeß : Er verursache also nicht die Sklerodermie, sondern sei selbst ebenfalls eine Folge der die Sklerodermie bedingenden Störung des Zentralnervensystems.

Die Kenntnisse, die wir haben und die in dieser Arbeit dargestellt sind, vermögen nicht, die Richtigkeit einer dieser Ansichten gegenüber den anderen zu beweisen. Das pathologische Geschehen ist die Bindegewebszunahme in allen Organen, das heißt, die Sklerodermie ist eine Bindegewebskrankheit. Es ist bekannt, daß Bindegewebskrankheiten der Ausdruck des Organismus für eine hyperergische Reaktionslage sind wie zum Beispiel der Erythematodes, das Libman-Sachs-Syndrom oder der akute Gelenkrheumatismus. Es ist aber auch bekannt, daß die sklerodermische Hautveränderung bei der segmental auftretenden Sklerodermie eindeutig die Abhängigkeit von peripheren Nerven zeigt, ein Argument, das von Hoff angeführt wurde.

Zum Verständnis dieser merkwürdigen Beobachtung gibt Gans, der sich mit der Pathologie des Bindegewebes eingehend beschäftigt hat, eine Erläuterung. Er schreibt, daß die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes eine Haupteigenschaft der hyperergischen Entzündung sei. "Aber das beweist noch nicht, daß jede Krankheit, in welcher Herde von solcher Art geschädigtem Bindegewebe vorkommen, einen allergischen Charakter haben muß." (Gans). Auf viele exogene ursächliche Faktoren seien die Möglichkeiten eines Gewebes, darauf zu reagieren, gering. Das Bindegewebe sei nur zu wenigen Reaktionen fähig : 1. Zur Nekrose und Degeneration, 2. zur zellulären Proliferation und Infiltration, 3. zu Sklerosierungen.

Aus dieser Aussage ergibt sich, daß aus einer noch so eingehenden Kenntnis der pathologischen Veränderungen des Bindegewebes bei der progressiven Sklerodermie auf die Ursache nicht geschlossen werden kann.

E. Zusammenfassung

- I. Die Literatur zwischen 1845 und 1960 (140 Arbeiten) über die progressive Sklerodermie mit Beteiligung innerer Organe wird ausführlich dargestellt.
- II. 200 Einzeldarstellungen von progressiver Sklerodermie mit visceraler Beteiligung aus der Literatur, 50 davon mit Autopsiebefunden, sowie 18 Fälle von progressiver und 43 von circumscripiter Sklerodermie aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt-Main wurden tabellarisch zusammengestellt und nach
 - a. klinischen Symptomen an inneren Organen
 - b. Laboratoriumsbefunden
 - c. pathologisch-anatomischen Befundenausgewertet.
- III. Drei Fälle aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt-Main werden mit Autopsiebefunden ausführlich dargestellt.
- IV. Es wird versucht, alle gesammelten Befunde miteinander in Zusammenhang zu bringen und mit den daraus gewonnenen Kenntnissen das Krankheitsbild der progressiven Sklerodermie mit Beteiligung innerer Organe genau zu beschreiben :
 1. Die progressive Sklerodermie ist seltener als die circumscripte.
 2. Bei der progressiven Sklerodermie ist der akrosklerotische Typ häufiger als der diffus-generalisierte Typ.
 3. Etwa 75 % aller Patienten mit progressiver Sklerodermie sind Frauen.
 4. Das Raynaud'sche Syndrom ist häufiger bei Frauen.
 5. Das Erkrankungsalter umfaßt alle Altersstufen; es hat einen Gipfel im 4., wenn ein Raynaud'sches Syndrom vorausgegangen ist, im 5. Lebensjahrzehnt.
 6. Die durchschnittliche Krankheitsdauer bei letal endenden Fällen beträgt 2 - 4 Jahre.
 7. In den Anamnesen treten gehäuft auf : Polyarthrit, Lungentuberkulose, Pleuritis, Pneumonie, Peritonitis, Kiefer- und Stirnhöhlenvereiterungen, Magenulcera.

8. Die Erkrankung der inneren Organe : Magen-Darmtrakt, Herz, Lunge, Niere bestimmt den Verlauf der progressiven Sklerodermie.
9. Erkrankungen des Magen-Darmtraktes sind häufig, scheinen aber prognostisch nicht immer ungünstig. Prognostisch ungünstig ist die gleichzeitige Erkrankung von Herz und Lungen. Sie ist die häufigste Todesursache. Auch die sklerodermische Nierenerkrankung ist prognostisch ungünstig, sie tritt aber selten klinisch in Erscheinung.
10. Die Symptome einer jeden Organerkrankung werden nach ihrer Häufigkeit angegeben und zusammen mit den Autopsiebefunden besprochen.
11. Die Laboratoriumsbefunde, die am regelmäßigsten auftreten, weisen auf eine Unterfunktion der Nebennierenrinde hin.
12. Diese Befunde kommen auch bei der circumscripiten Sklerodermie vor, jedoch seltener und in abgeschwächter Form.
13. Von den inneren Organerkrankungen ist bisher nur die Läsion des Ösophagus, allerdings äußerst selten, auch bei der cirumscripiten Form beobachtet worden. Die Erkrankung des Herzens, der Lunge und der Niere kommen nur bei der progressiven Sklerodermie vor.
14. Die Häufigkeit des Befalles dieser Organe hat die Reihenfolge : 1. Herz, 2. Lunge, 3. Niere.
15. Die genaue Kenntnis der Pathologie der progressiven Sklerodermie als Erkrankung des Bindegewebes läßt keinen eindeutigen Schluß auf ihre Ätiologie zu, da nach Gans das Bindegewebe auf viele verschiedene exogene Reize nur mit wenigen und immer wieder den gleichen Reaktionen antworten kann.

Arnold, H. L. und Tilden, J. L. : Fatal Scleroderma with L. E. Phenomen.
Report of a case.

Arch. of Dermat. 76, S. 427-430 (1957)

Aspitz, H. : Ein Beitrag zur Lehre vom Hautsklerem der Erwachsenen.
Wien. med. Wschr. S. 739 (1863)

Baldwin, E. F., Cournand, A. und Richards, D. W. : Pulmonary Insufficiency.
A study of thirty-nine cases of pulmonary fibrosis.
Medicine, No 1, S. 28 (1949)

Ball : Societe de Biologie, Seance du 10 juin 1871 : Observation.
Gaz. med. de Paris, S. 194 (1872)

Balzer und Galliot : Soc. Franc. Dermat. 2. 7. 1914
Ref. Arch. f. Dermat. 122, S. 745 (1915)

Bardawil, W. A., Tay, B. L., Galins, N. und Bayles, T. B. :
Disseminated Lupus Erythematodes, Scleroderma and Dermatomyositis as
manifestations of sensitization to DNA-protein.
An immunohistochemical approach.
Amer. J. Path. 34, S. 607 - 629, (1958)

Bauer, K. H. : Das Krebsproblem. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1949)

Baum, H. : Berl. dermat. Ges. Sitzg. 10. Jan. 1911
Ref. Arch. f. Dermat. 107, S. 431 (1912)

Bechelli, L. M., Pimenta, W. P. und Fouseca, L. C. : Dermatologische und
viscerale Manifestationen der Sclerodermia diffusa und progressiva.
Rev. Brasil. Dermat. 31, S. 17-45 (1956) Ref. Zbl. 96.

Beerman, H. : The visceral manifestations of scleroderma.
A review of recent literature.
Amer. J. M. Sc. 216, S. 458-475 (1948)

Beigelmann, P. M., Goldner, F., Bayles, Th. B. : Progressive systemic
sclerosis (scleroderma).
N. Engl. J. Med. 249, No 2, S. 45 (1953)

Beurey, J., Stehlin, P., Mongeolle, J., Rousselot u. Duc :
Oesophage et sclerodermie.
Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph. 65, S. 325-326 (1958)

Bernstein, E. T. : Scleroderma with systemic involvement of the bones, lungs and heart.

Arch. of Dermat. 40, S. 820-822 (1939)

Bogaert, R. und Dochez, C. : Organsklerose bei Sklerodermie.

Fortschr. Röntgenstr. 84, S. 691-694 (1956)

Bonard, E. C. : Le poumon dans la sclerodermie.

Schweiz. med. Wschr. S. 373-380 (1958)

Boyd, J. A., Simmons, J. Patrick and R. J. Reeves : Roentgen changes observed in generalized scleroderma. Report of 63 cases.

Arch. Int. Med. 94, S. 248-258 (1954)

Braun-Falco, O. : Über das Verhalten der interfibrillären Grundsubstanz bei Sklerodermie.

Dermat. Wschr. 136, S. 1085-1092 (1957)

Brock, W. G. : Dermatomyositis and diffuse scleroderma.

Differential Diagnosis and Reports of Cases.

Arch. Dermat. a. Syph. 30, S. 227 (1934)

Buschke, A. : Das Fehlen freier Salzsäure bei Sklerodermie.

Dermat. Wschr. 85, Nr. 31, S. 1077-1080 (1927)

Buschke, A. : Das Fehlen freier Salzsäure bei Sklerodermie.

Zbl. Hautkrkh. 22, S. 305 und Zbl. Hautkrkh. 24, S. 324 (1925)

Cassirer, R. und Hirschfeld, R. : Die Sklerodermie.

Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten,

Bd. X, III, S. 622 (1924)

Chiari, H. : Über den anatomischen Befund in einem Falle von Scleroderma universalis.

Vierteljahresschrift f. Dermat. u. Syph. Jg. 5, S. 186 (1878)

Christianson, H. B., Dorsay, U. S., O'Leary, P. A., Kierland, R. :

Localized Scleroderma. A clinical study of 235 cases.

Arch. of Dermat. 74, S. 629-639 (1956)

Church, R. E. and Ellis, A. R. P. : Cystic pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. Report of two cases.

Lancet 1, S. 392 (1950)

- Cordier, V., Enselman, J. et Nury, D. : Recherches sur les échanges respiratoires et le débit cardiaque. Etude sur les sclerodermies.
Bull. Soc. med. Hop. Paris III, S. 950-958 (1937) Ref. Zbl. 58 (1938)
- Crocker, R. : Histology and Pathology of Morphea.
Brit. med. J. 2, S. 736 (1879)
- Crocker, R. : A case of scleroderma.
Brit. med. J. 2, S. 938 (1878)
- Crocker, R. : Clinical lectures on scleroderma.
Diffuse symmetrical scleroderma.
Lancet 1, S. 191 (1885)
- Curshman, H. : Über sklerodermatische Dystrophien.
Med. Klin. Jg. 17, S. 1223-1225 (1921)
- Dinkler, M. : Zur Lehre von der Sklerodermie.
Arch. klin. Med. 48, S. 514-577 (1891)
- Dinkler, M. : Zur Lehre von der Sklerodermie.
Dtsch. med. Wschr. 46 (1890)
- Diestel, H. und Matner, Th. : zur Kenntnis der endoskopischen Diagnostik der progressiven Sklerodermie.
Ztschr. f. Laryngologie, Rhinologie, Otologie, Jg. 39, H. 1 S. 30 (1960)
- Dostrovsky, A. : Progressive scleroderma of the skin with cystic sclerodermal changes of the lungs.
Arch. of Dermat. Syph. 55, S. 1-11 (1947)
- Duffy, D. G. and Bardsley, A. : Diffuse scleroderma with a report of a case showing multiple lesions.
Med. J. Austral. 1, S. 864-867 (1951) cit. Zbl. 80, (1952)
- Dupre, M. et Kahn, P. : Sclerodermie et maladie de Raynaud (Syndrome polyglandulaire).
Bull. Soc. med. Hop. Paris 1909, Nr. 21 S. 1230 (1909)
- East, T. and Oram, S. : The heart in scleroderma.
Brit. Heart J. 9, S. 167-174 (1947)

Ebstein, W. : Zur Pathologie und Therapie der Sklerodermie im Kindesalter.
Dtsch. med. Wschr. 1, S. 13 und 2, S. 31 (1903)

Erasmus, L. D. : Scleroderma in gold-miners of the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations.
S. Afric. J. Labor. a. Clin. Med. 3, S. 209 (1957) cit. Zbl. 100, S. 335 (1958)

Eulenburg, A. : Über Sklerodermie.
Dtsch. med. Wschr. XX, Nr. 22 S. 455 (1894)

Falck, I. : Die Beteiligung der inneren Organe bei der Sklerodermie.
Zschr. inn. Med. 10, S. 1037-1040 (1955)

Falck, I. : Das Herz bei Sklerodermie.
Ärztl. Wschr. 11, S. 1018 (1956)

Feldmann, S. : Generalized scleroderma with fibrosis of the lungs.
Arch. of Dermat. 34, S. 895-896 (1941)

Fieber, F. : Zur galvanischen Behandlung der Sklerodermie.
Wien. med. Wschr. 55, S. 1331 (1870)

Fischer, E. : Diffuse, progressive Sklerodermie, Hiatushernie.
Dermatologica (Basel) 114, S. 287-288 (1957)

Fox, H. : Generalized, progressive scleroderma associated with changes in the lungs, the larynx and esophagus.
Arch. of Dermat. a Syph. 55 S. 269-270 (1947)

Fuchs, Th. : Raynaud'sche Krankheit und Sklerodaktylie.
Wien. klin. Wschr. S. 872 (1896)

Gans, O. : Die Pathologie des Bindegewebes mit besonderer Berücksichtigung der Haut.
Hautarzt, Jg. 4 S. 399-407 (1953)

Gebauer, A. und Halter, K. : Röntgenologische und endoskopische Studien bei progessiver Sklerodermie.
Arch. f. Dermat. 186, S. 283-304 (1948)

Gebauer, A. : Verkalkter Klappenring bei progressiver Sklerodermie.
Fortschr. Röntgenstr. 74 S. 236 (1951)

Gil, J. : Clinical study of visceral lesions and endocrine disturbances in eight cases of diffuse scleroderma.,
Ann. Int. Med. 34, S. 862 (1951)

Glaser, R. J. and Smith, D. E. : Scleroderma with congestive heart failure.
Amer. J. Med. 14, S. 231 (1953)

Goldman, R., Joung, J. M., Knox, F. H. : Myocardial involvement in generalized scleroderma.
Dis. Chest 25, S. 94 (1954)

Goldschmidt, D. : Etiologie et pathogenie de la sclerodermie.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, Ser. 3, 26 T. 28 S. 308-311 (1909)

Goldschmidt, D. : Gangrene symetrique de la sclerodermie.
Revue de Med. 1887

Gordon, H. : Diffuse scleroderma with case report and autopsy findings.
Ann. Int. Med. 2 S. 1309-1322 (1929)

Hallopeau, H. : Note sur un cas de sclerodermie avec atrophie de certains os et arthropathies multiples.
Gaz. med. Paris, S. 584 (1873)

Harley, J. : Fälle von Sclerem.
Med. -chir. Transact, LX S. 131 (1877) Ref. Schmidt's Jahrbuch Bd. 182 S. 244 (1879)

Hayman, L. D. and Hunt, R. E. : Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. Report of a case and review of the literature.
Dis. Chest 21, S. 691 (1952)

Heine, J. : Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der Haut und innerer Organe.
Virch. Arch. S. 351 (1926)

Hektoen, L. : Ein Fall von Scleroderma diffusa in Verbindung mit chronischen fibrösen Veränderungen in der Schilddrüse.
Zbl. f. allgem. Path. u. path. Anatomie S. 673 (1897)

Heller, J. : Bemerkenswerter Sklerodermiefall. Berl. dermat. Ges.
Sitzg. 22. Juni 1926. Ref. Zbl. Hautkrkh. 20, S. 641 (1927)

Heller, A. : Ein Fall von Sklerodermie als Beitrag zur Pathologie des
Lymphgefäßsystems.
Arch. klin. Med. S. 141 (1872)

Heynacher : Ein kasuistischer Beitrag zur Ätiologie der Diffusen Sklerodermie.
Dtsch. med. Wschr. 15, S. 267 (1903)

Hildebrand, H. : Beitrag zu der Lehre von der Sklerodermie.
Monatsschr. f. prakt. Dermat. S. 302 (1886)

Hoff, F. : Klinische Beiträge zum Problem der Sklerodermie.
Klin. Wschr. 20, S. 465 (1941)

Hoff, F. : Haut und vegetative Steuerung.
Arch. f. Dermat. 184, S. 249 (1943)

Hoppe-Seyler, G. : Zwei Fälle von Sklerodermie.
Arch. klin. Med. 44, S. 581-583 (1889)

Hurley, J., Billings. M., Coe, J. and Webber, L. :
Scleroderma heart disease.
Amer. Heart J. 42, Nr. 5, S. 758 (1951)

Jäger, E. : Zur Sklerodermie innerer Organe.
Fortschr. Röntgenstr. 72, S. 350-352 (1950)

Joulia, MM, Texier, Regnier et Paccalin : Grande sclerodermie progressive
traitee par parathyroidectomie; goitre, insuffisance cardiaque.
Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph. S. 101 (1957)

Kaposi, M. : Verhandlungen der Wiener Dermat. Gesellschaft,
Sitzg. v. 25.2. 1891
Arch. f. Dermat. 1891

Kaposi, M. : Sklerodermie - Besserung, Sklerodermie - Tod -
Jahrbuch der Wiener k. k. Krankenanstalten S. 458 u 475 (1893)

Kintzen, W. : Diffuse, generalisierte Sklerodermie.
Arch. f. Dermat. Syph. 194, S. 239 (1952)

Klemperer, P. : Der Begriff der Kollagenkrankheiten.
Wien. klin. Wschr. 67, S. 337 (1955)

Klemperer, P., Pollack, A.D. and Baehr, G. : Diffuse collagen disease.
Acute Lupus Erythematosus and Diffuse Scleroderma.
J. Am. med. Ass. Vol. 119 No 4 S. 331 (1942)

Kraus, E. J. : Zur Pathogenese der diffusen Sklerodermie.
Zugleich ein Beitrag zur Lehre der Epithelkörperchen.
Virch. Arch. 253 S. 710-734, (1924)

Landes, E. : Progressive Sklerodermie und Raynaud's Syndrom
Zbl. Hautkrkh. 78, S. 409 (1952)

Landes, E. : Progressive Sklerodermie und Raynaud's Syndrom.
Arch. f. Dermat. 200, S. 115 (1955)

Lassar, O. : Pseudosklerodermie.
Monatshefte f. prakt. Dermat. S. 208 (1884)

Leinwand, I., Duryee, A.W., Richter, M.N. : Scleroderma
(based on a study of over 150 cases)
Ann. Int. Med. 41 S. 1003 (1954)

Lever, W.F. : Histopathologie der Haut.

Lewin-Heller : Die Sklerodermie. Eine monographische Studie.
Berlin : August Hirschwald Nr. 426 unediert (1895) cit. b. Notthafft.

Linenthal, H. and Talkov, R. : Pulmonary fibrosis in Raynaud's disease.
N. England J. Med. 224, S. 682 (1941)

Lloyd, W.E. and Tonkin, R.D. : Pulmonary fibrosis in generalized
scleroderma. Review of the literature and report of four further cases.
Thorax, 3, S. 241 (1948)

Luithlen, F. : Die Sklerodermie.
Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten, Bd. 3, S. 128

Luscone, H. A. : Generalized Scleroderma.
Arch. of Dermat. 75, S. 776-777 (1957)

Macher, E. : Feinstrukturuntersuchungen an der Haut bei Scleroderma diffusa und circumscripta.

Arch. klin. exper. Dermat. 206, S. 739-744 (1957)

Mader : Ein Fall von Scleroderma universalis.

Vierteljahresschrift f. Dermat. u. Syph. Jg. 5, S. 186 (1879)

Marchioni und Koch : Zur Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Sklerodermie.

Münch. med. Wschr. S. 758-763 (1956)

Masugi, M. und Yä-Shu : Die diffuse Sklerodermie und ihre Gefäßveränderung. Virch. Arch. path. Anat. 302, S. 39 (1938)

Mathisen, A. K. and Palmer, J. D. : Diffuse scleroderma with involvement of the heart.

Amer. Heart J. 33, S. 367 (1947)

Matsui, S. : Über die Pathologie und Pathogenese von Scleroderma universalis. Mitteilungen aus der med. Fakultät Tokyo, Bd. XXXI S. 1 (1924)

Mendel, E. : Ein Fall von Sklerodermie.

Dtsch. med. Wschr. 34, S. 763 (1890)

Merkulov, G. : Pulmonale Manifestationen bei Sklerodermie.

Tuberkuloza (Beograd) 9, S. 41-43 (1957)

cit. Zbl. 100 (1958)

Mery, H. : Anatomie pathologique et nature de la sclerodermie.

These de Paris 1889

Metscherskii, G. J. : Ein Fall von diffuser Sklerodermie.

Journ. russe de mal. cut. ect., Tom. VI 1903

Ref. Arch. f. Dermat. 76, S. 301 (1904)

Meyer, P. : Zwei Fälle von Sklerodermie. Vorgetragen bei der Societe de Medecine de Strasbourg 1887. cit. bei

Goldschmidt, Rev. de med. 1889

Meyer, P. : Ein Fall von Sklerodermie, cit. bei Mery,

These de Paris 1889

Meyer, P. : Sclerodermie et Rhumatisme.

Gaz. med. de Strasbourg, S. 126 (1887) et S. 135 (1888)

Moore, H. C. and Sheehan, H. L. : The kidney of scleroderma.

Lancet 1, S. 68 (1952)

Murphy, J. R., Krainin, Ph. and Gerson, M. J. : Scleroderma with pulmonary fibrosis.

J. am. med. Ass. Vol 116, No 6 (1941)

Mustakallio, K. K. and Sarajas, H. S. : Some aspects of scleroderma heart disease.

Amer. Heart J. 47, S. 437 (1954)

Nägele, E. : Die viscerale Manifestation der progressiven Sklerodermie.

Klin. Wschr. 37, H. 13, S. 697 (1959)

Nägele, E. und Leidel, H. : Über die extradermale Manifestation der progressiven Sklerodermie.

Zschr. f. Haut- und Geschlechtskrkh. Bd. 28, Nr. 1 (1960)

Nägele, E. und Ritter, R. : Die progressive Sklerodermie und die dabei zu erhebenden Röntgenbefunde.

Klin. Wschr. S. 452-455 (1954)

Nomland, R. : Sclerodactylia with Calcification

Chicago dermat. Soc. 15. Mai 1929, Arch. of Dermat. 21, S. 322-323 (1930)

Notthafft, A. : Neuere Arbeiten und Ansichten über die Sclerodermie. Zusammenfassendes Referat mit Beschreibung eines neuen Falles dieser Krankheit.

Zbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat. 9 S. 870 (1898)

Oblatt, E., Feher, L. und Csiky, Th. : Serumeiweißuntersuchungen bei der Sklerodermie und im Sjögren'schen Syndrom.

Klin. Wschr. S. 769-772 (1958)

Paulicky : Beiträege zur Sklerodermie.

Virch. Arch. 43 S. 234 (1868)

Paulus : Ausgedehnte Sklerodermie, trotz 13-jährigen Bestehens, ohne bis jetzt nachweisbare Atrophie im Stadium des Ödems und der Induration verharrend.

Frühjahrstag. rhein.-westf. Dermat. Köln 6. 3. 1927

Ref. Zbl. Hautkrkh. 23, S. 336 (1927)

Pfister, R. : Zur Pathogenese und Therapie der Sklerodermie.

Dtsch. med. Wschr. S. 1170 (1957)

Pinker, H. und Braun, H. : Ein Beitrag zur Frage der Beteiligung innerer Organe bei circumscripiter Sklerodermie.

Dtsch. med. Wschr. 75, S. 113 (1950)

Piper, W. N. and Helwig, E. B. : Progressive Systemic Sclerosis.

Visceral manifestations in generalized scleroderma.

Arch. Dermat. 72, S. 535-546 (1955)

Pugh, Kvale and Margules : Scleroderma with involvement of the viscera : Report of a case.

Proc. Staff. Meet Mayo Clin. 20, S. 419 (1945)

Rasmussen, Vald. : On scleroderma and its relation to Elephantiasis Arabum.

Edinb. med. J. Vol. 13, July 1867 to June 1868

Reiner, D. : Fall von Sklerodermia extensa.

Demonstr. dermat. Abt. israel. Hospital Budapest, 8. Sitzg. 15. 11. 25.

Ref. Zbl. Hautkrkh. 22, S. 623 (1926)

Rossier, P. H. und Hegglin-Volkmann. M. : Die Sklerodermie als inter-medizinisches Problem. Ein kasuistischer Beitrag.

Schweiz. med. Wschr. S. 373-380 (1958)

Rotter, W. : Allgemeine und spezielle Pathologie der Arteriosklerose.

"Arteriosklerose", Nauheimer Fortbildungslehrgänge Bd. 23 S. 8 Darmstadt 1958

Rübe, W. : Sklerodermie und Sklerose der inneren Organe.

Z. Hautkrkh. 13, S. 45-50 (1952)

Salomon, A., Appel, B., Dougherty, E. F., Herschfus, J. A. and Segal, M. S. : Scleroderma. Pulmonary and skin studies before and after treatment with cortisone.

A. M. A. Arch. Int. Med. 95 S. 103 (1955)

Sampayo, A. Duque, Conzales, P.P., Gomez, C. Duque : Sclerodermale Cardiopathie.

Rev. Espan. Cardiol. 9, S. 417-420 (1955).

Ref. Zbl. Hautkrkh. 1956

Schmitz R. : Herzveränderungen bei progressiver Sklerodermie.

(exazerbiert nach Neo-Salvarsan)

Dermat. Wschr. 124, S. 882-889 (1951)

Schönfeld-Gottron, Handbuch der Haut- und Geschlechtskrkh.

Georg Thieme Verlag Stuttgart, T. II Bd. 2 (1958)

Schönfeld, W. und Gottron, H. A. : Dermatologie und Venerologie einschließlich Berufskrankheiten,

Band 2, Teil II, S. 898 (1958)

Korting, G. W. : Scleroderma progressiva

Schuermann, H. : Zur Kenntnis der Dermatomyositis.

Arch. f. Dermat. Syph. 190, S. 284 (1950)

Schuermann, H. : Maligne Tumoren bei Dermatomyositis und progressiver Sklerodermie.

Arch. f. Dermat. Syph. 192 (1950)

Schulz, R. : Sklerodermie, Morbus Addisoni und Muskelatrophie.

Neurol. Zbl. S. 345 (1889)

Shuford, W.H., Seaman, W.B. and Goldman, A. :

Pulmonary manifestations of scleroderma.

Arch. Int. Med. 92, S. 85-97 (1953)

Spain, Th. : The pulmonary manifestations of scleroderma.

An anatomic-physiological correlation.

Ann. Int. Med. 32, S. 152 (1950)

Stava, Z. : Diffuse Scleroderma. A clinical study of sixty-five cases.

Dermatologica (Basel) 117, S. 135-147 (1958)

Stava, Z. : Serum Proteins in Scleroderma.

Dermatologica (Basel) 117, S. 147-153 (1958)

Steinitz, H., Caspar-Fürstenheim, A. : Abortivform von Still'scher Krankheit mit Sklerodermie.

Med. Klin. I, S. 700-702 (1930)

Wadstein, E. : Ein Fall von Scleroderma diffusa.

Nordiskt Med. Ark. 29, S. 1 Aug. 1896

Webster, J., Huff, S., and Jardi, H. M. : Scleroderma.

Arch. of Dermat. 77 S. 602 (1958)

Weiss, S., Stead, E. A., Warren, J. V. and Bailey, O. T. :

Scleroderma heart disease. With a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma.

Arch. Int. Med. 71, S. 749 (1943)

Werther : Zwei Fälle von Sklerodermie. Verigg. Dresden Dermat. 7. 12. 1927

Ref. Zbl. Hautkrkh. 26, S. 557 (1928)

Westphal, O. : Zwei Fälle von Scleroderma.

Chariteannalen 3 S. 341 (1876)

Wigley, J. E. M., Edmunds, V., Bradley, R. :

Pulmonary fibrosis in scleroderma.

Brit. J. Derm. Syph. 61, S. 324-327 (1949)

Wolters, M. : Zur pathologischen Anatomie der Sklerodaktylie.

Arch. f. Dermat. Syph. (Berlin) 24 S. 695 (1892)

Taubenhaus, M. and Lev, M. : Clinical and histological observations on a case of scleroderma treated with cortisone.

A. M. A. Arch. Int. Med. 87, S. 583 (1957)

Thirial, Mh. : Die Zellgewebsverhärtung der Erwachsenen verglichen mit der der Neugeborenen. Über die Vergleichung dieser beiden verschiedenen Formen als Mittel, die Natur dieser Krankheit näher zu ergründen.

Journ. Med. de Bordeaux 1845.

Ref. Schmidt's Jahrbücher 48 (1845)

Zettel, H. : Diffuse Sklerodermie.

Chirurg 25, S. 121-126 (1954)



Herrn Privatdozent Dr. E. Landes danke ich herzlich
für die Überlassung des Themas und seine freundliche
Unterstützung beim Anfertigen der Dissertation.

Lebenslauf

Am 3. Dezember 1935 wurde ich in Chemnitz geboren. Meine Eltern sind der am 7. November 1960 verstorbene Rudolf Cuno, Direktor bei der deutschen Bundesbank, und seine Ehefrau Hanne Cuno, geb. Meinecke.

Die Volksschule besuchte ich in Frankfurt am Main und dann in Kempfenbrunn, Kreis Gelnhausen. Im Frühjahr 1946 trat ich in die Sexta der Elisabethenschule in Frankfurt am Main ein. Da 1947 mein Vater die Leitung der Zweigstelle Eschwege/Werra übernahm, setzte ich dort meine Schulausbildung für 4 Jahre am Realgymnasium für Mädchen fort und beendete sie, nachdem meine Eltern ihren Wohnsitz wieder nach Frankfurt verlegt hatten, in der Elisabethenschule in Frankfurt am Main. Dort legte ich im Frühjahr 1955 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1955 begann ich das Medizinstudium an der Johann-Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt am Main und bestand im Herbst 1957 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem ersten klinischen Semester in Frankfurt am Main wechselte ich die Universität, um je ein Semester in Wien und Paris zu studieren. Danach kehrte ich wieder nach Frankfurt am Main zurück und legte am 27. Juli 1961 das medizinische Staatsexamen ab.

Am 1. September 1961 habe ich meine Medizinalassistentenzeit an der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt-Main begonnen.

